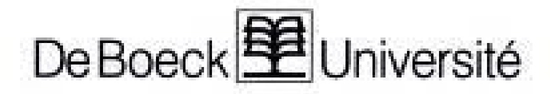
MICROBIOLOGIE ET PATHOLOGIE INFECTIEUSE

• SCHAECHTER •
• MEDOFF •
• EISENSTEIN •

Traduction et adaptation de la 2e édition américaine
Marc Victor Assous, Anne-Lise Basse-Guérineau, Hervé Bourhy,
Robin Dhote et André Paugam
Préface de Jean-Pierre Flandrois



This is a translation of *Mechanisms of Microbial Disease*,
2d Edition by M. Schaechter, Ph.D., G. Medoff, M.D., B.I. Eisenstein, M.D.
First published in the United States by Williams & Wilkins, a division of Waverly, Inc.

Cet ouvrage est publié avec le soutien du Fonds d'aide à l'édition.

D 1999/0074/51 ISBN 2-8041-1592-5

Imprimé par Pollina s.a., 85400 Luçon - n° 73135
Imprimé en France

À Judith, Joyce, et
à la mémoire de Barbara

Préface à l'édition américaine

La première édition de l'ouvrage «Mechanism of Microbial Diseases» avait été très bien accueillie par les «acteurs universitaires» et en particulier par les étudiants. L'approche qui a consisté à présenter les informations microbiologiques selon une trame physiopathologique intégrant des cas cliniques, a été très appréciée. Ce format semblait se prêter tout naturellement à une forme dynamique d'étude, apportant ainsi des solutions adaptées aux difficultés liées à la mémorisation de notre discipline.

La seconde édition garde cette philosophie de base. Nous avons tenu compte de la nécessité d'augmenter le champ d'action de l'ouvrage. Ainsi, les aspects immunologiques, moléculaires et génétiques ont été intégrés tout au long de l'ouvrage et un nouveau chapitre traitant de la génétique microbiologique est apparu.

Nous avons ajouté des chapitres traitant des virus, ainsi que des aspects introductifs de la virologie, et notamment un chapitre sur le SIDA. Dans la section II, traitant des agents infectieux, la plupart des chapitres sur les agents bactériens ou viraux contiennent un nouveau paragraphe qui a été appelé «Paradigme». Dans ce paragraphe, sont discutés certains principes généraux qui sont particulièrement bien illustrés par le cas de l'agent infectieux traité dans le chapitre, mais qui pourraient être appliqués à d'autres agents infectieux. De cette manière, nous évitons de surcharger les chapitres par une trop longue introduction, et abordons rapidement le support pédagogique spécifique à chaque agent pathogène.

A une exception près, les sciences médicales ne s'intéressent qu'à une seule espèce, *l'homo sapiens*. L'exception, c'est la science des maladies infectieuses, qui traite des milliers d'espèces de bactéries, virus, champignons ou de protozoaires; ce qui pose des problèmes très particuliers aux étudiants mais aussi aux enseignants.

En toute objectivité, l'impact des maladies microbiennes ne doit pas être exagéré. Nous vivons sous la menace constante de ces infections, dont la plupart sont mineures et curables, mais inévitablement, elles deviennent beaucoup plus menaçantes lorsque les défenses de notre organisme sont affaiblies. Nous devons aussi affronter des micro-organismes qui, au cours du temps sont capables de développer des résistances aux agents antimicrobiens. En outre, nous devons être vigilants vis à vis des maladies nouvelles ou nouvellement découvertes, comme le SIDA, la maladie des Légionnaires, la borréliose de Lyme et bien d'autres. Beaucoup de maladies sont sur le déclin, certaines, comme la variole, sont beaucoup moins présentes grace à l'intervention humaine, alors que d'autres surviennent moins fréquemment, sans raison apparente. Ces dernières années, à partir de sources très variées, le nombre de données disponibles sur les agents microbiens et les maladies qu'ils causent, va sans cesse croissant. Que nous soyons des étudiants débutants ou plus «confirmés», quelle approche devons-nous avoir ?

Traditionnellement, l'enseignement de ce sujet a été beaucoup trop basé sur la mémorisation des données ou des faits, et assez souvent une faible distinction a été faite entre ce qui est important et ce qui ne l'est pas. Nous pensons qu'il existe une meilleure approche basée sur l'usage de deux principes :

- les données sur les agents microbiens et sur la réponse de l'hôte à l'infection doivent être présentées uniquement afin de permettre la compréhension des mécanismes des maladies infectieuses. Les aspects non impliqués directement dans le déclenchement de la maladie sont laissés pour d'autres ouvrages.
- Le fait de se focaliser sur les aspects communs à toutes les relations hôte-parasite facilite l'apprentissage et la restitution. Ainsi, les données nécessaires peuvent être organisées selon une trame de conception prédictive.

Notre présentation est directement fondée sur les phénomènes biologiques et médicaux pertinents. Ainsi, avons-nous fait un usage extensif des présentations de cas cliniques. Cette approche vise à introduire un réalisme à la fois biologique et clinique, et surtout elle permet d'évoquer les questions qui méritent d'être discutées. Pour la majorité de ces cas, l'issue clinique est favorable et ceci est réaliste puisque la plupart des patients survivent à des épisodes d'infection.

Cet ouvrage est conçu à l'usage des cours de microbiologie médicale et de maladies infectieuses, pour les étudiants en Médecine, et pour les autres professionnels de la santé qu'ils soient praticiens et/ou enseignants. Les étudiants qui utiliseront ce livre doivent être familiarisés avec les aspects fondamentaux de la biologie moléculaire et cellulaire ; nous avons tenté de limiter le jargon technique et médical à son strict minimum. Comme souvent dans les cours médicaux, les sujets sont souvent divisés en 2 parties : une partie microbiologique et une autre partie sur l'infectiologie (classiquement enseignée en maladies infectieuses). Notre intention est d'établir un pont entre le contenu de ces deux grandes parties, dans un premier temps, en discutant des principaux agents infectieux comme des modèles de biologie (section I et II) et ensuite en présentant la manière dont les principaux systèmes de l'organisme sont infectés par les agents infectieux (section III). Le rôle de cet ouvrage est de développer une approche conceptuelle, il insiste sur certains agents infectieux ou maladies, sans pour autant fournir des données exhaustives. Il n'est donc pas conçu comme un manuel de référence.

A la suite des chapitres traitant de chaque groupe d'agents infectieux (bactérie, virus, champignon et parasite), il existe des tableaux de synthèse. Le remplissage des espaces laissés vierges dans ces tableaux de synthèse permet de faire le point des données fournies dans l'ouvrage et d'organiser l'information qui sera utile pour préparer les examens. Seuls les agents les plus fréquemment concernés dans les maladies humaines sont énumérés avec, en référence, les chapitres principaux dans l'ouvrage. La seconde édition a aussi inclus une section de questions brèves désignées questions d'auto-évaluation et une version plus complète des tableaux de synthèse.

Si nos objectifs, lorsque nous avons préparé ce travail ont été atteints, c'est que nous avons su, aussi bien pour les données sur les mécanismes des maladies microbiennes que pour les concepts qui peuvent être établis sur ce sujet, nous projeter dans l'esprit d'un développement futur, dans ce domaine passionnant, en constante évolution.

Moselio Schaechter
Gerald Medoff
Barry I. Eisenstein

Préface à l'édition française

Ce livre que vous ouvrez maintenant focalise tout l'intérêt du lecteur sur l'aspect néfaste des interactions entre le monde microbien et une espèce de vertébré parmi d'autres, la dernière actuellement existante du genre *Homo*. Lecteur, sois informé et conscient de cette exploration lacunaire du monde microscopique ! Cette vision exclusivement anthropocentrique serait un moindre mal si elle n'était partisane, odieusement opposée à la coexistence pacifique des règnes biologiques, voire à la coopération qui existe avant tout entre Homme et micro-organismes. Tout ce que bactéries et mycètes inférieurs, domestiqués par l'humanité ou non, apportent comme bénéfices en terme de nutrition, de production industrielle, de régénération de l'environnement doit être évoqué ici afin de ne pas faire du microbe un paria. Et n'oublions pas que le rôle favorable de ces mêmes populations microbiennes s'étend au-delà de notre point de vue humain : réhabilitons donc les bactéries et les mycètes avant de commencer la lecture de ce livre. Reste le problème des virus. A ceux qui seraient enclins à en faire des monomaniaques de la destruction, opposons une vision plus pondérée : la domestication des virus en vue d'applications industrielles, agronomiques ou médicales progresse et le rôle de certains dans le processus d'évolution des espèces doit être évoqué, nos génômes semblent en porter la trace.

Reste que pour le médecin, le monde microbien est globalement identifié comme négatif, que ce livre est destiné à un lecteur médical qui y cherche une explication, une compréhension de la maladie ou des symptômes qu'il observe par ailleurs et donc que la nécessité faisant loi, l'objectif étant clair, le monde microbien doit bien être envisagé par sa face négative. Foin des bons microbes, les mauvais sont plus excitants pour la médecine. Puisse cependant le rôle essentiel des microbes de l'environnement n'être pas oublié ne serait-ce que parce que nos prescriptions antibiotiques en modifient le génôme - l'acquisition des résistances n'est pas un leurre et l'on sait que des antibiotiques persistent dans l'environnement - ou peuvent conduire à leur disparition. Le médecin a donc une responsabilité dans la maîtrise de l'emploi des antibiotiques qui dépasse le simple problème des résistances des bactéries pathogènes pour l'homme.

Un livre traitant des mécanismes de la maladie infectieuse semble dans l'optique médicale une aubaine d'autant meilleure que de la connaissance du déterminisme des infections, l'on doit pouvoir comprendre la clinique, orienter la prévention et le traitement. Cet aspect logique des choses est attrayant pour le médecin cartésien. C'est aussi, il faut le dire, une tendance actuelle de la microbiologie et des maladies infectieuses : le nombre de publications portant sur tel ou tel déterminisme de l'infection, y compris au niveau subcellulaire, y compris au niveau génétique moléculaire, croît depuis dix ans. Le déterminisme de l'infection ou celui de l'échappement à la protection vaccinale est analysé et expliqué non plus seulement en termes vagues mais au vu de la compréhension moléculaire et de la génétique. Il est donc temps d'orienter notre apprentissage dans ce sens. La vitesse d'acquisition de la connaissance est cependant trop rapide pour permettre à un ouvrage comme celui-ci d'être au fait de l'avancée de la science. C'est dommage et naturel. Le lecteur ayant acquis grâce à cet ouvrage

une connaissance de base pourra aisément la compléter par des lectures plus informatives, y compris dans la grande presse.

Dans la tâche de faire comprendre au lecteur médical comment se crée le processus d'interaction néfaste entre Homme et microbe, le livre « Microbiologie et Pathologie infectieuse » excelle. La qualité pédagogique de sa conception et de son contenu font oublier qu'une des difficultés inhérentes à la pathologie infectieuse tient dans le nombre des agents rencontrés et l'extrême diversité du déterminisme de la maladie. Un lecteur curieux y trouvera des informations, des explications détaillées mais, de plus, il lui est expliqué pourquoi un détail qui pourrait apparaître comme pure pédanterie est en fait important à expliquer et à comprendre. Le livre se lit donc à plusieurs niveaux allant du niveau des connaissances de base au niveau des connaissances approfondies. Là réside une des difficultés qu'ouvrant ce livre il faut connaître : nous devons être des lecteurs responsables, capables d'identifier ces divers niveaux de connaissance et de maîtriser celui que nous nous sommes fixé de posséder. Ceci est d'autant plus nécessaire que l'information présentée parfois sous une forme idéalement simple va demander un travail de compréhension puis un travail d'oubli, de tri et de reconstruction. La présentation de données provenant de plusieurs champs de la connaissance (clinique, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement) est intéressante par cette coexistence même, mais impose une éthique de l'apprentissage à laquelle ne prédisposent pas les études médicales actuelles ni les objectifs de l'enseignement.

Ce livre est donc à la fois un outil d'apprentissage de la microbiologie médicale et une petite encyclopédie. Il est vraisemblable que c'est ce côté encyclopédique à densité de connaissance humainement accessible — c'est-à-dire pour un non spécialiste de biochimie, génétique, immunologie microbienne, de clinique ou de thérapeutique — qui en constitue l'intérêt. C'est ainsi un livre « d'honnête homme » et un ouvrage de références de base pour de nombreuses spécialités et il faut saluer l'importance de la tentative et se jeter sans crainte mais avec respect dans la complexité de l'univers microbien et des interactions avec notre organisme.

Jean-Pierre Flandrois
Président de la Société
Française de Microbiologie

Remerciements

Nous remercions sincèrement les personnes qui suivent, pour leur aide généreuse et leur participation à cette édition :

Elliott Androphy, Gail Cassell, Jenifer Coburn, John Coffin, Dean Dawson, Vic Di Rita, David Friedman, George Haely, Ralph Isberg, Albert Kapikian, Carol Kumamoto, Michael Malamy, Fred Neidhardt, Thalia Nicas, Susannah Rankin, Eric Rubin, Anne Skvorak, Linc Sonenshein, Gary J. Weil, Andrew Wright, David Wyler, Cary Engleberg, Kay Holmes, Rod Nairn et Richard Olds, pour leur révision approfondie dans tous les domaines et l'expertise qu'ils ont montrée avec conscience et compréhension.

Nous sommes aussi très reconnaissants à Susan Nelson-Di Cunzolo pour son professionnalisme, son imagination, pour la préparation des différentes phases du manuscrit pas seulement parce qu'elle a pris en charge les très nombreux problèmes mais que dans la majorité des cas, elle a su les anticiper et les corriger avant qu'ils ne deviennent cruciaux. Nous remercions notre éditeur Shelley Potler et notre coordinateur de production Charles Zeller pour son travail précis et constructif.Comme à l'édition précédente, nous remercions Tim Satterfield et Linda Napora pour leurs éditoriaux et leur investissement personnel. Nous leurs sommes aussi reconnaissants ainsi qu'à la Williams & Wilkins Compagny pour leur compréhension et leur confiance.

La plupart des illustrations sont le travail d'un artiste très doué, Christo Popoff, dont nous reconnaissons largement les efforts. Nous remercions aussi René Gallegos pour son aide en micro-informatique graphique.

Collaborateurs de l'édition américaine

George M. Baer, M.D.
Director, Laboratories Baer
Colonia Condesa, Mexico
Formerly with Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia

Michael Barza, M.D.
Professor
Department of Medicine
Tufts University School of Medicine
Associate Chief, Division of Geographic Medicine and Infection Disease
New England Medical Center
Boston, Massachusetts

John M. Coffin, Ph.D.
Professor
Department of Molecular Biology and Microbiology
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

David T. Durack, D.Phil. (Oxon), M.B.
Chief Division of Infectious Diseases
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Barry I. Eisenstein, M.D.
Vice President
Lilly Research Laboratories
Eli Lilly and Company
Indianapolis, Indiana
Formerly Professor and Chairman
Department of Microbiology and Immunology
Professor of Internal Medicine
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

N. Cary Engleberg, M.D.
Associate Professor
Departments of Internal Medicine and Microbiology and Immunology
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Bernard N. Fields, M.D.
Adele Lehman Professor and Chairman
Department of Microbiology and Molecular Genetics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Janet R. Gilsdorf, M.D.
Director, Pediatric Infectious Diseases
Associate Professor of Pediatrics
University of Michigan Medical Center
Ann Arbor, Michigan

Sherwood L. Gorbach, M.D.
Professor of Community Health and Medicine
Department of Community Health
Nutrition Infection Unit
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Penelope J. Hitchcock, D.V.M., M.S.
Acting Branch Chief
Sexually Transmitted Diseases Branch
National Institutes of Health
National Institute of Allergy and Infectious Disease
Bethesda, Maryland

William R. Jacobs, Jr., M.D.
Assistant Professor
Department of Microbiology and Immunology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Adolf W. Karchmer, M.D.
Chief, Division of Infectious Diseases
New England Deaconess Hospital
Boston, Massachusetts

Gary Ketner, M.D.
Associate Professor
Department of Immunology and Infectious Diseases
The johns Hopkins University
School of Public Health
Baltimore, Maryland

Gerald T. Keusch, M.D.
Professor
Department of Medicine
Tufts University School of Medicine
Chief, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases
New England Medical Center
Boston, Massachusetts

George S. Kobayashi, Ph.D.
Professor
Department of Microbiology and Immunology and
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Donald J. Krogstad, M.D.
Henderson Professor and Chair
Department of Tropical Medicine
Tulane University
School of Public Health and Tropical Medicine
New Orleans, Louisiana

Zell A. McGee, M.D.
Professor of Medicine and Pathology
Head, Center for Infectious Diseases, Diagnostic Microbiology, and Immunology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Gerald Medoff, M.D.
Professor
Departments of Medicine and Microbiology and Immunology
Director, Infectious Diseases Division
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Cody Meissner, M.D.
Chief, Division of Infectious Disease
New England Medicine Center
Associate Professor
Department of Pediatrics
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Richard W Moyer, Ph.D.
Professor and Chairman
Department of Immunology and Medical Microbiology
College of Medicine, University of Florida
Gainesville, Florida

Andrew Plaut, M.D.
Professor
Department of Medicine
Tufts University School of Medicine and New England Medical Center
Boston, Massachusetts

William G. Powderly, M.D.
Assistant Professor
Department of Medicine
Infectious Diseases Division
Washington University School of Medicine
Staff Physician
Veterans Affairs Medical Center
St. Louis, Missouri

Edward N. Robinson, Jr, M.D.
Clinical Associate Professor of Medicine
University of North Carolina
The Moses H. Cone Memorial Hospital
Internal Medicine Teaching Program
Greensboro, North Carolina

Moselio Schaechter, Ph.D.
Distinguished Professor and Chairman
Department of Molecular Biology and Microbiology
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

David Schlessinger, Ph.D.
Professor
Department of Molecular Microbiology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Arnold L. Smith, M.D.
Professor of Pediatrics
Adjunct Professor of Microbiology
University of Washington School of Medicine
Chief Division of Infectious Diseases
Children's Medical Center
Seattle, Washington

David R. Snydman, M.D.
Director, Clinical Microbiology
New England Medical Center
Professor
Departments of Medicine and Pathology
Tufts University School of Medicine
Boston, Massachusetts

John K. Spitznagel, M.D.
Professor and Former Chairman
Department of Microbiology and Immunology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Allen C. Steere, M.D.
Chief, Division of Rheumatology
Department of Medicine
New England Medical Center
Boston, Massachusetts

Gregory A. Storch, M.D.
Associate Professor
Departments of Pediatrics and Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Stephen E. Straus, M.D.
Chief, Laboratory of Clinical Investigation
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Francis P Tally, M.D.
Executive Director
Infectious Disease and Molecular Biology
Lederle Laboratories
Pearl River, New York

Donald M. Thea, M.D.
Assistant Professor
Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases
Department of Medicine
Tufts University School of Medicine and New England Medical Center
Boston, Massachusetts

Debbie S. Toder, M.D.
Assistant Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology
Department of Pediatrics
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

David H. Walker, M.D.
Professor and Chairman
Department of Pathology
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Ellen Whitnack, M.D.
Associate Professor of Medicine
University of Tennessee, Memphis
Clinical Investigator
VA Medical Center
Memphis, Tennessee

Marion L. Woods II, M.D., M.P.H.
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Medicine
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Victor L. Yu, M.D.
Professor of Medicine
University of Pittsburgh
Chief, Infectious Disease Section
Veteran Affairs
Pittsburgh, Pennsylvania

H. Kirk Ziegler, Ph.D.
Associate Professor
Department of Microbiology and Immunology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Collaborateurs de l'édition française

Marc Victor Assous

Docteur en Médecine
Docteur en Sciences de la Vie - Université Paris V - René Descartes
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier (Service de Bactériologie)
CHU Cochin - Port Royal - Paris

Anne Lise Basse-Guérineau

Pharmacien biologiste
Attachée des Hôpitaux de Paris (Service de Bactériologie)
CHU Cochin - Port Royal - Paris

Hervé Bourhy

Docteur Vétérinaire
Docteur en Sciences de la Vie - Université Paris VI - Pierre et Marie Curie
Chargé de Recherche à l'Institut Pasteur de Paris (Unité de la Rage)

Robin Dhôte

Docteur en Médecine
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de Médecine
Chef de Clinique-Assistant
CHU Cochin - Port Royal - Paris

André Paugam

Docteur en Médecine
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de Médecine
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie)
CHU Cochin - Port Royal - Paris

Table des matières

Section III. Physiopathogenie des maladies infectieuses

Section I

Principes

Section I

Principes

Mode d'installation des maladies infectieuses

1

Moselio Schaechter et Barry I. Eisenstein

En tant que microbiologiste et en tant que médecin vous allez devoir faire face à un certain nombre de problèmes concernant les agents infectieux et les maladies qu'ils provoquent. Comment mémoriser une matière aussi volumineuse? Vu l'importance de la tâche, il serait à la fois difficile et inutile d'essayer d'apprendre par coeur toutes ces notions les unes après les autres.

En revanche, il est possible de créer un modèle général en deux parties regroupant les principales caractéristiques de toutes les formes de parasitisme.

1. Les évènements communs à toutes les maladies infectieuses:
   - *La rencontre* de l'agent infectieux et de l'hôte.
   - *La pénétration* de l'agent infectieux à l'intérieur de l'hôte.
   - *La diffusion* de l'agent infectieux à partir du site d'entrée.
   - *La multiplication* de l'agent infectieux à l'intérieur de l'hôte.
   - *Les dommages* causés au niveau des tissus, par l'agent infectieux, par l'hôte, ou bien par les deux.
   - *L'issue:* La victoire de l'agent infectieux ou celle de l'hôte. Ils peuvent aussi apprendre à vivre ensemble.

2. La violation des défenses de l'hôte: elle survient à chacune des étapes précédentes. Les parasites se distinguent les uns des autres par la façon dont ils suscitent des réactions de défense chez l'hôte ainsi que par leurs moyens de lutte contre ces défenses.

LA RENCONTRE

La première rencontre avec les micro-organismes a lieu à la naissance. Le foetus baigne dans un environnement stérile à l'intérieur du ventre de sa mère. En effet, il est bien protégé des germes extérieurs par les membranes foetales. De plus, la mère ne transporte des agents infectieux dans son sang que sporadiquement et en faible nombre. Enfin, le placenta constitue un formidable obstacle au passage des germes chez le foetus. Cependant, un tel passage peut avoir lieu et certaines maladies sont acquises de cette façon. Ce sont les maladies dites congénitales parmi lesquelles on peut citer la **rubéole**, la **syphilis**, ou les infections à **cytomegalovirus**.

Les premières rencontres

Lors de l'accouchement, le nouveau-né entre en contact avec les micro-organismes présents au niveau du vagin de la mère et sur sa peau. C'est ainsi que très tôt, il se trouve exposé à un très grand nombre de germes. La mère, cependant, ne met pas au monde un enfant complètement dépourvu de protection. Elle

transmet au foetus, par le sang, un vaste répertoire d'anticorps spécifiques. Cet héritage immunologique se poursuit, ensuite, à travers son lait (le colostrum) qui contient aussi des anticorps. Mais tôt ou tard, ces défenses acquises diminuent et l'enfant doit se débrouiller tout seul. Le défi lancé par les germes est permanent parce que l'individu est en contact avec eux durant toute sa vie. La plupart des germes disparaissent rapidement, alors que d'autres parviennent à coloniser l'organisme et à s'intégrer dans la flore normale pendant une longue période. Enfin, quelques-uns seulement deviennent pathogènes.

Rencontres endogènes et rencontres exogènes

Les maladies microbiennes peuvent être contractées de deux façons, exogène et endogène.

LES MALADIES EXOGÈNES

Les maladies exogènes résultent de la rencontre entre un individu et des agents infectieux de l'environnement. Ainsi, le rhume est transmis par contacts interhumains et la fièvre typhoïde, à partir de nourriture ou de boissons contaminées. Il existe plusieurs modes de transmission des maladies infectieuses: aliments, eau, air, objets, morsures d'insectes, contact avec les animaux ou transmission interhumaine. La transmission interhumaine se fait souvent par l'intermédiaire des sécrétions de l'organisme (éternuements, rapports sexuels, par exemple). A chaque mode de contamination correspond un moyen de prévention (Tableau 1.1.). Les mesures de prévention ont contribué à faire reculer les grandes épidémies, surtout dans les pays développés. La plupart d'entre elles, à l'exception de la vaccination, impliquent une amélioration des conditions sanitaires et une élévation du niveau de vie.

LES MALADIES ENDOGÈNES

Les maladies endogènes résultent de la rencontre d'un individu et d'agents infectieux vivant à l'intérieur de l'organisme ou sur la peau. La flore microbienne normalement présente sur la peau ou sur les muqueuses peut provoquer des maladies lorsqu'elle pénètre dans les tissus profonds. Ainsi, les staphylocoques qui vivent sur la peau saine peuvent entraîner la formation de pus au niveau d'une coupure. Dans ce cas, la rencontre avec l'agent infectieux a eu lieu longtemps

Tableau 1.1. Exemple de rencontres et prévention des maladies

Type de contamination	Exemple	Agent causal	Source de contamination	Stratégie de prévention	But de la prévention
Inhalation	Rhume	Virus	Gouttelettes salivaires provenant de sujets infectés	Aucune	Difficulté d'empêcher la contamination
	Coccidioidomycose	Champignon	Sol	Aucune	Difficulté d'empêcher la contamination
Ingestion	Fèvre typhoïde	Bactérie	Eau, nourriture	Mesures sanitaires	Baisser la dose infectante
	Intoxication à Salmonelles	Bactérie	Nourriture	Mesures sanitaires	Baisser la dose infectante
Contact sexuel	Gonorrhée	Bactérie	Homme	Comportement social	Eviter la contamination
Blessure	Infections chirurgicales	Bactéries	Flore normale environnante	Techniques d'asepsie	Eviter la contamination
Piqûre d'insecte	Paludisme	Protozoaire	Moustique	Contrôle des insectes	Eliminer le vecteur

avant l'apparition de la maladie, c'est-à-dire lors de la colonisation de la peau par les staphylocoques. Il faut faire la différence entre colonisation et maladie infectieuse. La colonisation traduit la présence de micro-organismes dans un site du corps. Elle n'implique pas forcément que ces germes soient responsables des dommages provoqués dans les tissus, ni qu'ils soient à l'origine des signes et des symptômes observés. En d'autres termes, la colonisation signifie uniquement que les germes ont envahi ce site et qu'ils sont capables de s'y multiplier.

LA FLORE NORMALE

Il existe une différence entre infections endogènes et infections exogènes. Cependant, la ligne de démarcation n'est pas toujours nette, car il est parfois difficile de définir avec précision ce qu'est la flore normale (cf. Chapitre 2). Ainsi, certaines personnes peuvent porter des souches de streptocoques virulentes dans leur gorge pendant un temps très long sans faire d'angine. On peut alors se demander si ces streptocoques appartiennent à la flore normale. La réponse est oui si, par flore normale, on sous-entend micro-organismes vivant à l'intérieur de l'organisme ou sur la peau, et non responsables d'une maladie en cours. En revanche, la réponse est non si on considère qu'ils sont absents de la gorge d'environ 95% des personnes en bonne santé, et que lorsqu'ils sont présents, ils causent fréquemment des maladies. Tout cela reste cependant très ambigu.

La distinction entre infections endogènes et infections exogènes s'avère incertaine pour une autre raison: la notion de virulence n'est pas toujours liée à la pathogénicité. Ainsi, même au plus fort des épidémies de peste noire ou de typhus, seule la moitié de la population était malade, alors que la plupart des gens était supposés avoir été en contact avec l'agent infectieux.

On voit que les modalités de la rencontre entre l'homme et les microbes sont très variables. Chaque bactérie, virus, champignon ou parasite présente ses particularités. C'est pour cette raison que tout individu présente différents types de réponses et que même chez un même individu, la réponse varie en fonction de l'âge, de l'état nutritionnel et de beaucoup d'autres facteurs.

LA PÉNÉTRATION

La plupart des organes situés à l'intérieur de l'organisme sont connectés avec l'extérieur. C'est le cas par exemple de la lumière intestinale, des alvéoles pulmonaires, des canalicules biliaires, des tubules rénaux et de presque tous les organes situés à l'intérieur du thorax et de l'abdomen. On peut se représenter un insecte rampant: il pourrait aller de la bouche à l'anus sans traverser une muqueuse mais aurait toutefois à passer à travers différents sphincters et valves. En réalité, ces sites externes de l'organisme sont munis de mécanismes de défense puissants et ils sont stériles, à l'exception de la majeure partie du tractus digestif et des parties basses du système génito-urinaire.

La pénétration signifie donc, soit la pénétration des germes dans les cavités du corps ayant une ouverture sur l'extérieur, soit la pénétration dans des tissus plus profonds après traversée d'une barrière épithéliale. Nous allons discuter ces deux aspects de la pénétration en détail.

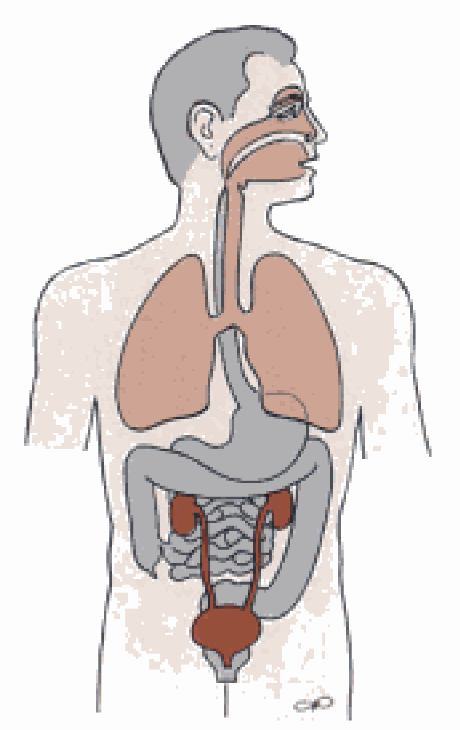


Figure 1.1. Les régions du corps en contact direct avec l'extérieur. Il s'agit des systèmes digestif, respiratoire, et uro-génital. Ils occupent la majeure partie du thorax et de l'abdomen. Certains organes ne sont pas connectés avec l'extérieur. Ce sont les systèmes musculaire, osseux, nerveux, circulatoire et endocrine. Il n'a pas été représenté sur ce dessin, la cavité péritonéale qui, chez la femme, est en relation avec l'extérieur par les trompes de Fallope.

La pénétration des germes sans passage des barrières épithéliales

Les micro-organismes pénètrent dans l'intestin après avoir été avalés, et dans les poumons après avoir été inhalés. Par ailleurs, les germes peuvent provoquer des maladies graves sans pénétrer très profondément dans les tissus. C'est le cas dans le choléra, la coqueluche et les infections urinaires.

L'INHALATION

Pour pénétrer à l'intérieur du système respiratoire, les germes doivent faire face à une série d'obstacles aérodynamiques et hydrodynamiques. Les micro-organismes sont inhalés dans des **gouttelettes d'aérosol** ou dans des **particules de poussière** contenues dans l'air que nous respirons. Cet air doit passer à travers des structures anatomiques complexes (narines, oropharynx, larynx). En conséquence, l'ablation du larynx prédispose aux maladies du tractus respiratoire inférieur. Les micro-organismes qui arrivent dans la partie basse de l'arbre respiratoire subissent l'action puissante de balayage de l'épithélium ciliaire. Comme on pourrait s'y attendre, les personnes chez qui ce mécanisme est affaibli, par exemple les gros fumeurs, sont davantage exposés aux pneumopathies. La colonisation requiert l'adhésion des germes aux surfaces épithéliales, mais il faut insister à nouveau sur le fait que les micro-organismes peuvent causer des maladies sans traverser ces surfaces épithéliales.

L'INGESTION

Lorsque de la nourriture ou des boissons contaminées sont ingérées, les micro-organismes doivent d'abord faire face à un puissant mécanisme de défense représenté par l'**acidité gastrique**. L'estomac se comporte comme une chambre de désinfection chimique où beaucoup de micro-organismes sont détruits. L'efficacité de cette destruction dépend de la durée de leur présence dans l'estomac, durée elle même liée à la qualité et à la quantité de nourriture ingérée. Cependant, un certain nombre de bactéries et de levures peuvent survivre à l'action du suc gastrique; quelques centaines de bactéries suffisent alors pour causer une maladie, par exemple la dysenterie bacillaire.

Si les bactéries, les champignons, les parasites ou les virus échappent à cette barrière, ils pénètrent dans le duodénum. Là, ils se trouvent exposés aux enzymes du suc pancréatique, aux sels biliaires, et à la force de balayage du **mouvement péristaltique**. En fait, comme on peut s'y attendre, très peu d'entre eux s'implantent dans ce site ou dans les parties hautes de l'intestin grêle. La situation devient plus favorable au niveau de l'iléon, mais même à ce niveau, les bactéries qui parviennent à s'implanter doivent lutter pour éviter d'être balayées. En effet, les bactéries que l'on trouve dans cette région de l'intestin, sont dotées de mécanismes particuliers qui leur permettent d'adhérer aux cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. Plusieurs composants à la surface de ces bactéries ont un rôle d'**adhésines** (cf. Chapitre 2): ce sont essentiellement les pili, à aspect chevelu, et les polysaccharides de surface. Les bactéries intestinales vont pouvoir provoquer des maladies **sans pénétrer à travers l'épithélium muqueux.** Citons le cas du choléra et d'une autre maladie qui lui est proche, la diarrhée du voyageur; elles résultent toutes deux d'une production locale de puissantes toxines intestinales dirigées contre les cellules épithéliales.

La pénétration des germes dans les tissus après traversée de la barrière épithéliale

La pénétration dans les tissus peut se faire de plusieurs façons. Les micro-organismes peuvent passer directement à travers l'épithélium, surtout au niveau des muqueuses dont l'epithelium est simple. Pour pénétrer dans la peau qui est épaisse et formée de plusieurs couches, les agents infectieux doivent être en général introduits, soit par piqûre d'insectes soit par l'intermédiaire d'une lésion cutanée. Certains vers passent à travers la peau, pour envahir l'hôte. C'est le cas des ankylostomes qui s'attrapent en marchant pieds nus sur des sols contaminés.

Pour pénétrer dans les cellules de l'épithélium muqueux, la plupart des agents infectieux doivent d'abord interagir avec des **récepteurs spécifiques** situés à la surface des cellules de l'hôte. Ce phénomène a été très étudié chez les virus. Certains d'entre eux ont un mécanisme complexe d'attachement et d'internalisation. Le virus de la grippe, par exemple, possède, à sa **surface**, des **structures** qui se fixent sur des récepteurs cellulaires de l'hôte. L'attachement est aussitôt suivi de la phagocytose des particules virales par les cellules. En ce qui concerne les bactéries, ces deux fonctions d'**attachement** et d'**internalisation** ont également été étudiées. Il a ainsi été possible, récemment, de cloner des gènes bactériens qui confèrent à *Escherichia coli*, bactérie non invasive normalement, la capacité de pénétrer dans les cellules.

Les micro-organismes peuvent aussi être transportés activement dans les tissus par des globules blancs ou par des macrophages. Par exemple, les macrophages des alvéoles pulmonaires sont de véritables cellules «nettoyeuses», capables de phagocyter des agents infectieux. La plupart du temps, ils transportent les agents infectieux vers l'extérieur, sur l'épithélium ciliaire, mais occasionnellement, ces macrophages peuvent, à nouveau, pénétrer dans l'organisme et transporter leur charge de micro-organismes dans des localisations profondes. Ce mécanisme de pénétration à **médiation cellulaire** peut fonctionner au niveau d'autres membranes muqueuses. On pense par exemple que le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) peut être transmis sexuellement par l'intermédiaire de macrophages porteurs de virus et contenus dans le sperme.

LES PIQÛRES D'INSECTES

Les piqûres d'insectes peuvent favoriser la pénétration de **virus** (virus encéphalitique, virus de la fièvre jaune), de **bactéries** (peste, typhus), de **protozoaires** (paludisme, maladie du sommeil) ou de **vers** (onchocercose, éléphantiasis). Dans le cas des protozoaires et des parasites des animaux supérieurs, des étapes importantes du cycle de développement se déroulent aussi chez l'insecte. L'**étape de développement** du parasite chez l'insecte est souvent très différente de celle qui a lieu chez l'homme. Les insectes peuvent aussi transmettre des maladies **en transportant des germes à leur surface**, contaminant ainsi les aliments ou la peau sur lesquels ils se posent. C'est le cas d'un insecte appelé réduve, qui défèque en même temps qu'il pique. Les parasites contenus dans les fécès de l'insecte sont introduits par grattage de la peau au niveau de la piqûre. Une infection sévère survient alors, c'est la maladie de Chagas.

LES COUPURES ET LES BLESSURES

La pénétration des germes à partir de coupures ou de piqûres est un mode assez banal de contamination qui passe souvent inaperçu car il n'entraîne pas l'apparition de symptômes. Par exemple, le fait de se brosser les dents ou d'aller à la selle peut provoquer des abrasions légères des muqueuses gingivales et anales. Les bactéries peuvent alors pénétrer en petit nombre dans le sang, mais elles sont rapidement **éliminées par les mécanismes de filtration du système réticulo-endothélial**. Cependant, si les tissus internes sont endommagés ou si les mécanismes de défense sont diminués, ces bactéries circulantes peuvent parvenir à

s'implanter et provoquer des maladies graves. C'est le cas, par exemple, de l'**endocardite bactérienne subaiguë**, une maladie qui a causé des ravages avant l'arrivée des antibiotiques. Cette infection est habituellement causée par des streptocoques buccaux qui s'implantent au niveau des valves cardiaques préalablement endommagées par une autre maladie, le plus souvent le rhumatisme articulaire aigu.

LES TRANSPLANTATION D'ORGANES ET LA TRANSFUSION SANGUINE

Il y a d'autres façons pour les micro-organismes de pénétrer dans les tissus profonds. Les transplantations d'organes ou les transfusions sanguines peuvent favoriser cette pénétration. Les greffes de cornée, par exemple, peuvent être à l'origine d'une maladie virale dégénérative du système nerveux central (**la maladie de Creutzfeldt-Jacob**). Les transplantations rénales entraînent parfois des infections à cytomegalovirus (CMV), peut-être du fait de la localisation du virus à l'intérieur du transplant. Mais ce n'est pas la seule explication. En effet, les personnes transplantées sont soumises à des traitements immunosuppresseurs visant à empêcher le rejet de la greffe. Chez de tels patients, un virus endogène est alors tout-à-fait capable de se multiplier.

Parmi les agents infectieux qui peuvent être acquis par transfusion sanguine, le plus préoccupant est le virus du SIDA. Cependant, beaucoup d'autres virus tels que le virus de l'hépatite B peuvent se transmettre de cette façon (ces dernières années, le virus de l'hépatite C ou VHC pose les mêmes problèmes de transmission par voie sanguine, cf. Chapitre 41 - NdT). Une sélection rigoureuse des donneurs dans les banques de sang est donc indispensable.

La taille de l'inoculum

Les micro-organismes de la flore cutanée ou muqueuse peuvent devenir pathogènes, en fonction de plusieurs facteurs. Parmi les plus importants, on peut citer la taille de l'inoculum, ce qui implique qu'un petit nombre de micro-organismes est incapable de provoquer une infection. **Il faut en général un certain nombre d'agents infectieux pour venir à bout des défenses immunitaires locales**. L'eau d'une baignoire contaminée, par exemple, peut devenir un véritable bouillon de culture avec des quantités de bactéries de l'ordre de 100 millions par ml (*Pseudomonas*). Avec un tel taux, des bactéries normalement inoffensives peuvent vaincre les défenses normales de la peau et causer des infections cutanées généralisées. Le chirurgien, lorsqu'il prépare un champ stérile avant d'opérer, tente de **limiter le nombre de bactéries** qui pourraient envahir la blessure chirurgicale. Les infections sont presque inévitables si un grand nombre de germes se retrouvent dans les tissus profonds, soit à partir d'une peau sale, soit à partir de la contamination par le sol ou par des matériaux contaminés. Le traitement des patients ayant une blessure ouverte requiert donc une grande attention, même à l'heure actuelle où l'on dispose de médicaments antimicrobiens puissants.

LA DIFFUSION

Le terme de diffusion a une double signification. Il suggère d'abord une diffusion directe des germes à partir du site d'entrée vers les tissus contigus, mais il peut aussi désigner une dissémination à distance. Dans tous les cas, les micro-organismes ne peuvent diffuser et se multiplier que s'ils viennent à bout des défenses de l'hôte. Cette diffusion précède ou suit la multiplication des microbes dans l'organisme. Le parasite responsable du paludisme, par exemple, pénètre dans l'organisme par la piqûre du moustique et il diffuse dans toute la circulation

à la libération d'ADN à partir des globules blancs lysés. Certaines bactéries fabriquent des élastases, des collégénases ou d'autres puissantes protéases. De tels micro-organismes peuvent passer à travers les barrières naturelles superficielles. Ils peuvent aussi pénétrer à travers le pus visqueux et épais qui les empêcherait autrement de se propager. Au niveau de la peau, les champignons responsables du pied d'athlète, fabriquent des enzymes hydrolysant la kératine, qui les aident à diffuser à travers la couche cornée. Tous ces facteurs confèrent des avantages très nets de sélectivité aux micro-organismes qui les produisent.

LA MULTIPLICATION

Les agents infectieux provoquent rarement des maladies sans multiplication préalable à l'intérieur de l'organisme. Or, le nombre de micro-organismes que nous inhalons ou que nous ingérons (c'est à dire la taille de l'inoculum) est en général trop petit pour entraîner directement des symptômes. Aussi, les agents infectieux doivent-ils d'abord se multiplier pour que nous ressentions leur présence (Fig.1.2.). Certes, l'ingestion de toxines bactériennes telles que celles du botulisme ou celle du staphylocoque, provoquent directement des maladies, mais il s'agit là d'intoxications et non d'infections.

Dans la plupart des cas, les symptômes se manifestent quelques temps après que les germes aient pénétré dans l'organisme. Cette **période d'incubation** précoce reflète le temps nécessaire aux agents infectieux pour vaincre les défenses précoces de l'hôte et se multiplier. Le sujet concernant les réactions de défense de l'hôte vis à vis de la multiplication bactérienne est assez long et comporte différents volets que nous aborderons un peu plus loin dans ce chapitre. Assez souvent au cours des infections, les mécanismes de défense sont excessifs et contribuent à provoquer des dégâts tissulaires.

La nutrition microbienne

On pourrait penser que l'organisme est un bon milieu de nutrition pour les bactéries. Les liquides de l'organisme, tels que le plasma, contiennent des sucres, des vitamines, des minéraux, et d'autres substances qui peuvent être utilisées par

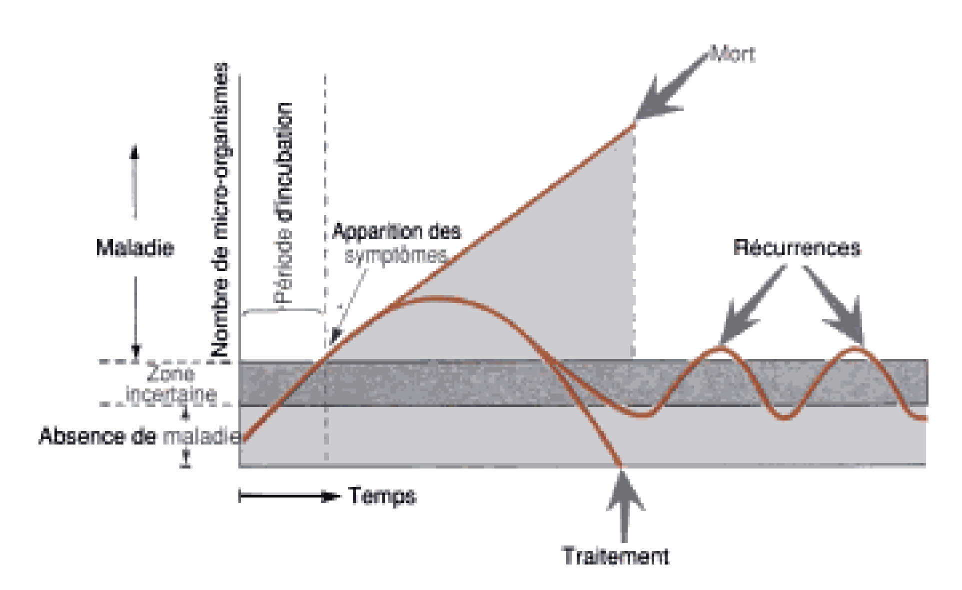


Figure 1.2. La multiplication microbienne et les manifestations cliniques de la maladie. Le nombre de micro-organismes présents chez un patient doit dépasser un certain seuil pour que la maladie se déclare. Si le nombre de germes est inférieur à ce seuil, les signes et les symptômes de la maladie seront inapparents. Dans certains cas, le nombre de germes peut osciller de part et d'autre de ce seuil, provoquant des

sanguine avant de pouvoir se multiplier. A l'inverse, les staphylocoques, quand ils infectent une lésion, doivent se multiplier localement avant de se propager à distance.

Comprendre le rôle que jouent les défenses de l'hôte dans la limitation de la diffusion des germes, requiert une bonne connaissance de la réponse immune et des mécanismes naturels de défense. Ils sont présentés en détail dans les chapitres 6 et 7 et constituent un thème central de cet ouvrage. D'ores-et-déjà, il est important de garder en mémoire la nature dynamique des interactions hôte-parasite. En effet, les micro-organismes développent des stratégies pour essayer de vaincre chaque mécanisme de défense; l'hôte, en retour s'adapte à ces stratégies et cela suscite différentes réponses des agents infectieux. Ces échanges ont lieu parfois pendant des périodes très longues jusqu'à ce que l'une de ces trois possibilités surviennent: (a) l'hôte gagne; (b) c'est le parasite qui gagne; (c) ou bien ils apprennent à vivre ensemble.

Les facteurs anatomiques

La façon dont les germes vont disséminer à partir d'un site donné est souvent dictée par des considérations anatomiques. La connaissance de l'anatomie humaine est donc utile à la compréhension des maladies infectieuses. Prenons par exemple le cas d'un abcès bactérien du poumon. L'abcès peut se percer, les germes vont alors se répandre soit dans l'arbre bronchique, soit dans la cavité pleurale, en fonction de la position précise de l'abcès. **La diffusion vers l'une ou l'autre direction aura des conséquences différentes**: dans le premier cas on peut avoir une pneumonie généralisée, dans le second cas, une pleurésie. Autre exemple, l'infection de l'oreille moyenne qui touche plus souvent l'enfant que l'adulte. Cette différence selon l'âge s'explique en partie par les modifications du développement des trompes d'Eustache pendant la croissance. Ces conduits sont presque horizontaux chez l'enfant et deviennent plus inclinés avec l'âge. C'est pour cette raison, entre autres, que les trompes d'Eustache de l'enfant ne drainent pas aussi bien que celles de l'adulte.

La propagation des micro-organismes est très influencée par la **dynamique des fluides**. C'est ainsi que les liquides biologiques infectés à l'intérieur de l'organisme tendent à s'écouler le long des feuillets membranaires limitant une cavité réelle ou virtuelle. Par exemple, une infection localisée aux méninges va habituellement provoquer une méningite généralisée puisqu'il n'y a pas de barrière pour s'opposer à la diffusion du liquide céphalorachidien ainsi infecté. Il en est de même de la plèvre, du péricarde et des cavités synoviales. Le sang, qui est le liquide biologique le plus important de notre organisme, possède de nombreux mécanismes de défense. C'est aussi le cas des autres liquides de l'organisme: lymphe, liquide céphalorachidien, liquide synovial, urine, larmes, etc... Ils possèdent tous différents facteurs de défenses antimicrobiens qui peuvent être vaincus, laissant place à la maladie.

La participation active des micro-organismes

La diffusion des agents infectieux ne se fait pas toujours de manière silencieuse. Certains d'entre eux ont un déplaçement actif: les vers se tortillent, les amibes rampent, et beaucoup de bactéries sont mobiles grâce à des flagelles. Certains de ces mouvements semblent avoir lieu au hasard, d'autres ont probablement lieu en réponse à des signaux chimiotactiques. La propagation peut aussi être favorisée par une action chimique plutôt que par une action mécanique. Les streptocoques fabriquent toute une variété d'hydrolases extra-cellulaires qui leur permettent d'échapper à la réponse inflammatoire. Ils fabriquent par ailleurs une protéase qui brise la fibrine, une hyaluronidase qui hydrolyse l'acide hyaluronique du tissu conjonctif, et une désoxyribonucléase qui réduit la viscosité du pus liée

les bactéries, les champignons et les parasites pour leur croissance. Cependant, si l'on prend du plasma frais dans un tube à essai, et qu'on l'ensemence avec une culture bactérienne, les bactéries vont pousser faiblement. La raison principale de cette faible croissance est l'effet inhibiteur de substances antimicrobiennes telles que le lysozyme et les constituants du système du complément.

Le plasma, comme beaucoup d'autres liquides de l'organisme, contient de très faibles quantités de fer à l'état libre, la majorité de ce fer étant combiné à des protéines extrêmement avides. Cette propriété qui a été étudiée en détail, semble jouer un rôle dans la limitation de la croissance bactérienne au niveau de l'organisme. Les bactéries ont besoin de fer pour la synthèse de leurs cytochromes et de leurs enzymes. Lorsqu'un nombre suffisant d'entre elles pénètre dans l'organisme, les protéines qui lient le fer sont déversées en grand nombre dans le plasma et dans les autres liquides. L'organisme essaye ainsi de lutter contre les bactéries en limitant la disponibilité du fer libre.

Le spectre des besoins nutritionnels des germes de l'organisme reflète leurs habitudes écologiques. De nombreuses bactéries, par exemple, **qui se développent** habituellement **dans le corps humain**, telles que des staphylocoques ou des streptocoques, ont besoin d'acides aminés et des vitamines pour leur croissance. Les micro-organismes qui vivent à la fois dans le corps humain et dans l'environnement (sol ou eau) ont en général moins d'exigences et peuvent satisfaire leurs besoins organiques avec de simples composés carbonés. C'est le cas d' *E.coli* et de beaucoup de *Pseudomonas* qui peuvent pousser dans un milieu dit « minimum » au laboratoire.

Les facteurs physiques

Suivant l'environnement dans lequel ils se trouvent, les micro-organismes vont se développer dans certaines conditions de température, de pression osmotique et de pH. Ceux qui sont le plus souvent associés à un hôte bien particulier, se développent à des températures assez limitées. Les micro-organismes qui vivent aussi dans l'environnement tels que les *Pseudomonas*, peuvent supporter des températures plus basses. Le poliovirus, en tant que virus, ne peut se développer que quelques degrés au-dessus de la température normale du corps humain. La fièvre peut alors être un mécanisme de défense servant à limiter l'infection. (Il faut y penser avant de prescrire deux aspirines et de demander au patient de vous rappeler le lendemain). Les champignons responsables du pied d'athlète ne poussent pas bien à des températures dépassant 30°C et on les trouve uniquement dans les parties les plus fraîches de l'organisme. Il en résulte que le plus souvent, ces champignons ne peuvent pas causer d'infections internes.

LES DOMMAGES

Les dommages causés par les micro-organismes sont aussi nombreux qu'il y a de maladies infectieuses. Le type et l'intensité des dommages dépendent des tissus et des organes touchés. On peut cependant essayer de les classer en quatre groupes: (a) les causes mécaniques, (b) la mort des cellules, (c) les altérations pharmacologiques du métabolisme, (d) la violence des réponses de l'hôte. Ces manifestations sont associées, de sorte que plusieurs d'entre elles sont habituellement observées en même temps.

Les causes mécaniques

Si les agents infectieux sont assez gros et présents en nombre suffisant, ils peuvent boucher des organes vitaux. Une telle obstruction mécanique peut survenir, même si c'est rare, chez les enfants qui sont parasités de façon importante. Ainsi, une infestation massive par des *Ascaris* (vers ronds de 15 - 35 cm de long sur 0,5 cm) peut entraîner une occlusion intestinale. Un seul vers peut aussi migrer dans le canal biliaire et obstruer le passage de la bile.

Le plus souvent, l'obstruction mécanique provient non seulement des agents infectieux, mais aussi de la **réponse inflammatoire de l'hôte**. On peut prendre l'exemple de l'**éléphantiasis**, maladie parasitaire dans laquelle il existe un gonflement des membres et du scrotum causé par de petits vers, les filaires, qui se logent dans le système lymphatique. Leur présence entraîne une réaction tissulaire qui obstrue les vaisseaux, provoquant un gonflement et une hypertrophie des tissus.

Presque toutes les structures ou organes ayant la forme de conduits, qu'ils soient gros ou petits, peuvent être **obstrués lors d'infections**, quelquefois avec des conséquences qui mettent la vie en danger. C'est le cas de l'inflammation de l'épiglotte qui peut empêcher le passage de l'air; c'est aussi le cas de l'extension de l'inflammation de l'oreille moyenne aux méninges. Elle peut entraîner une hydrocéphalie, c'est à dire une dilatation des ventricules cérébraux due à l'obstruction du flux de liquide céphalorachidien. Citons également l'infection de la prostate qui peut entraîner une obstruction du passage de l'urine en provenance de la vessie. Enfin, la présence d'oeufs de Douve dans le foie peut provoquer une réaction inflammatoire à l'origine de perturbations sévères de la circulation portale.

La mort cellulaire

Les effets de la mort cellulaire dépendent (a) de la nature des cellules impliquées, (b) de leur nombre, (c) de la rapidité avec laquelle l'infection se développe. Si les cellules appartiennent à un organe essentiel, le coeur ou le cerveau, l'issue sera grave, voire fatale. C'est le cas de la myocardite qui est quelquefois fulminante quand elle est causée par un virus du genre Coxsackie. Elle est plutôt chronique lorsque l'agent infectieux est moins virulent (ex: le trypanosome de la maladie de Chagas). On pense que le virus Coxsackie détruit les cellules des îlots de Langherans, productrices d'insuline, et que cela peut être une des causes du diabète chez l'enfant.

Quelquefois, les effets de la mort des cellules peuvent être vus facilement. Par exemple, chez les patients atteints de **gangrène gazeuse**, la lyse des globules rouges et la libération de l'hémoglobine dans le sang donnent un aspect hémolysé au sérum et aux urines. Une autre maladie, la **fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses**, tire son nom du rash cutané produit à la suite de la destruction des cellules endothéliales des petits vaisseaux par les rickettsies. Dans ces deux exemples, **les cellules éclatent et libèrent les agents infectieux dans la circulation sanguine**.

Certaines bactéries détruisent les cellules en les empoisonnant par des toxines. Ces toxines peuvent agir à proximité de la bactérie qui les produit. C'est le cas des bactéries responsables de **dysenterie**, qui détruisent les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. Mais ces toxines peuvent aussi agir à distance. Ainsi, dans la **diphtérie**, les bactéries de la gorge produisent une toxine qui a pour cible le coeur et le système nerveux. Les toxines bactériennes sont parmi les poisons cellulaires les plus puissants et agissent à des concentrations extraordinairement basses. On a mesuré qu'une seule molécule de toxine diphtérique suffit pour tuer une cellule sensible. Des données considérables sur le mode de fonctionnement de ces toxines ont été réunies et seront exposées dans le chapitre 7 et au fur-et-à-mesure que nous étudierons les germes.

Les altérations pharmacologiques du métabolisme

Dans certaines maladies infectieuses comme le **tétanos**, le **botulisme** ou le **choléra**, il n'y a pas de destruction directe des cellules. Ces maladies sont causées par des toxines bactériennes qui altèrent d'importantes étapes du métabolisme, à la façon d'hormones ou d'autres effecteurs pharmacologiques. **La toxine tétanique agit sur les fibres musculaires**, provoquant une paralysie spastique. **La**

toxine botulinique interfère avec la libération d'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques et des jonctions neuromusculaires, entraînant une paralysie flasque. La toxine cholérique accroît le taux d'AMP cyclique dans les cellules intestinales, ce qui provoque des pertes en eau et en électrolytes et se traduit par une diarrhée importante. Dans tous les cas, les cellules touchées demeurent intactes.

Les dégâts causés par la réponse de l'hôte

Le plus souvent, les symptômes des maladies infectieuses ne sont pas dûs qu'aux micro-organismes, mais aussi à la réponse de l'hôte. Il existe souvent un « emballement » de cette réponse. L'expression excessive qui en résulte permettra la survie de l'hôte, à long terme, mais contribue, dans une large mesure, à l'apparition de signes et de symptômes immédiats. Les dégâts observés sont dûs soit aux phénomènes d'inflammation soit à la réponse immune elle-même.

L'INFLAMMATION

Le pus. L'exemple le plus familier de l'inflammation est le **pus**, qui est formé d'un mélange de globules blancs morts et de globules blancs vivants, de bactéries et d'exsudat. Le pus résulte de la **migration rapide de polynucléaires neutrophiles** vers un site contenant des bactéries. Ces neutrophiles sont attirés par des substances chimiotactiques produites par les bactéries elles-mêmes ainsi que par les tissus et les composants du sérum. Lorsque les polynucléaires neutrophiles meurent, ils libèrent des hydrolases puissantes contenues dans leurs granules lysosomales. Ces enzymes vont **causer des dégâts dans les tissus environnants, étendant la lésion à des territoires adjacents.**

Les abcès. Lorsque le pus est bien délimité, la lésion est appelée **abcès**. C'est le cas du furoncle qui est localisé au niveau de la peau. Il est provoqué par l'obstruction de la glande sébacée, ce qui permet aux staphylocoques normalement présents sur la peau de se développer bien à l'abri. Les micro-organismes produisent des substances chimiotactiques qui attirent les neutrophiles sur le lieu de l'infection. Il faut insister sur l'importance de la localisation anatomique de l'infection. Un abcès de la peau peut être douloureux, mais un abcès du cerveau peut, lui, être fatal. Le pus provoque des dégâts localement, mais c'est quand même un faible prix à payer pour limiter l'infection. En effet, les patients atteints d'un déficit génétique des fonctions des polynucléaires neutrophiles, souffrent d'infections récurrentes sévères et en dépit des traitements antibiotiques, nombre d'entre eux n'atteignent pas l'adolescence.

Les prostaglandines. La présence de bactéries dans les tissus provoque aussi une réaction généralisée caractérisant la phase aigüe. Les bactéries provoquent la libération d'une protéine puissante appelée interleukine 1 (IL1) qui agit sur les centres de la fièvre pour augmenter la température de l'organisme. L'IL1 stimule la synthèse de substances appelées prostaglandines, qui agissent sur le centre de la thermorégulation localisé dans le cerveau. Les prostaglandines sont aussi responsables de la sensation de malaise que nous ressentons quand nous avons un rhume. L'aspirine et l'acétaminophène (antalgique plus souvent utilisé dans les pays anglosaxons - NdT -) réduisent la fièvre et la sensation de malaise en agissant au niveau de la production des prostaglandines.

L'endotoxine. Chez beaucoup de germes banals, notamment les bactéries Gram négatif, la réponse en phase aigüe est provoquée par un composant majeur de leur surface, un lipopolysaccharide encore appelé endotoxine. A faible dose, l'endotoxine entraîne l'apparition de fièvre et mobilise certains mécanismes de défense. A forte dose, elle provoque un choc et une coagulation intravasculaire. Ainsi, la réponse de l'organisme dépend de la quantité d'endotoxine présente dans un site donné.

La réponse immune

La réponse immune est complexe et se manifeste de plusieurs façons: on classe habituellement la réponse immune en réponse humorale, liée aux anticorps circulants, et en réponse cellulaire, médiée par des cellules particulières du système immunitaire. Les deux types de réponse peuvent être altérés et causer des dommages.

L'IMMUNITÉ HUMORALE

Les agents infectieux provoquent la formation d'anticorps spécifiques. Dans la circulation et dans les tissus, les anticorps se combinent avec ces agents infectieux ou avec certains de leurs produits solubles. Les complexes antigène-anticorps formés provoquent une réponse inflammatoire. C'est là qu'intervient un ensemble de protéines sériques, connu sous le nom de **système du complément**. En présence des complexes antigène-anticorps, ces protéines sont activées de deux manières: soit par une série de réactions protéolytiques, c'est la **voie classique** d'activation du complément, soit par les micro-organismes uniquement, c'est la **voie alterne**. Les produits de ces clivages protéolytiques sont actifs pharmacologiquement. Certains d'entre eux agissent sur les plaquettes et sur les globules blancs pour produire des substances qui augmentent la perméabilité capillaire et la vasodilatation. Un oedème se forme et les tissus se gonflent d'eau. D'autres facteurs du complément agissent sur les globules blancs, soit par une action chimiotactique soit en facilitant la phagocytose des bactéries. Le résultat de toutes ces activités est, d'une part la mobilisation de défenses puissantes contre les micro-organismes envahissants, et d'autre part l'inflammation.

Les complexes antigène-anticorps se déposent parfois au niveau de la membrane des glomérules rénaux, entraînant l'apparition d'une glomérulonéphrite. Cette atteinte fait suite à certaines affections streptococciques ou virales. Les complexes peuvent aussi se déposer au niveau des vaisseaux sanguins et provoquer l'apparition de rash cutanés.

L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

L'immunité à médiation cellulaire est un autre type de réponse qui conduit à la mobilisation et à l'activation de cellules spéciales du système immunitaire, les macrophages. Les macrophages sont des cellules phagocytaires puissantes qui participent aux étapes tardives de l'inflammation pour nettoyer les débris de micro-organismes.

L'immunité à médiation cellulaire est associée à une inflammation chronique et à des changements histologiques qui limitent la diffusion des infections mais qui peuvent aussi causer des lésions au niveau des tissus. Ces dommages sont caractéristiques des infections chroniques et sont souvent causés par des bactéries intracellulaires et par des virus. Dans la tuberculose chronique, par exemple, les lésions les plus importantes sont dues à la réponse cellulaire. Le bacille de la tuberculose a la capacité de persister dans les cellules pendant une longue période. Ces changements pathologiques associés à l'immunité à médiation cellulaire entraînent la production de **tubercules** et de **granulomes**, et éventuellement la destruction des cellules de l'hôte.

Il faut insister sur le fait que, même si les réponses immunes peuvent être à l'origine de dégâts tissulaires, dans de nombreux cas, le « prix à payer « en vaut la peine. Le cas des personnes atteintes d'un déficit génétique ou acquis du système immunitaire, en est l'illustration. Malheureusement ces personnes ne constituent plus une exception médicale. La survenue et la diffusion du SIDA a englobé des centaines de milliers de personnes dans cette catégorie. Ces patients

sont peu à peu atteints et tués par des germes qui sont peu ou pas pathogènes chez les sujets sains. Chez les personnes immunocompétentes, par exemple, la tuberculose active cause beaucoup de dégâts mais **si elle tue, c'est habituellement au bout de plusieurs années**. Au contraire, chez les patients immunodéficients, la maladie peut évoluer en un temps beaucoup plus court.

L'ISSUE

Il n'y a rien de simple en matière de maladies infectieuses, qu'elles soient bénignes ou que le pronostic vital soit en jeu. Les nombreuses propriétés des agents infectieux et celles de l'hôte conduisent à un ensemble de relations très intriquées et très changeantes, difficiles à cerner. Pour compliquer les choses, l'homme est entouré de nombreux micro-organismes potentiellement infectants dont la liste ne cesse de s'allonger.

Ainsi, le microbiologiste doit-il faire face à un défi important. S'il veut acquérir une connaissance dans ce domaine, il ne doit pas retenir trop de détails mais il doit plutôt s'appuyer sur un modèle, comme nous l'avons fait dans ce chapitre, basé sur le fait que toutes les interactions hôte-parasite sont marquées par des étapes communes. Le parasite et l'hôte doivent se rencontrer, le parasite pénètre dans l'hôte, diffuse, se multiplie, et provoque éventuellement des dommages. Toutes ces étapes passent par une violation des défenses de l'hôte. En travaillant selon cette approche, il est possible de retenir facilement toutes ces données, de façon logique, et l'on pourra ainsi se familiariser avec un des sujets les plus vivants et les plus importants de toute la biologie et de toute la médecine!

La flore microbienne normale 2

Barry I. Eisenstein et Moselio Schaechter

Le corps humain contient normalement des milliers d'espèces bactériennes ainsi qu'un plus petit nombre de virus, de champignons et de protozoaires. Ce sont, pour la plupart, des commensaux, ce qui signifie qu'ils vivent en parfaite harmonie avec l'homme sans causer de dommages. Ils ne sont pas tous présents en permanence dans l'organisme, mais ils sont très nombreux. À chaque individu correspond un spectre particulier d'espèces et de souches.

L'objectif de tout organisme vivant, y compris les micro-organismes, est de croître, de prospérer, et de se reproduire. Le micro-organisme qui a le plus de chance de survivre, est celui qui peut se diviser rapidement et efficacement. Il faut noter que parmi les facteurs qui lui permettent de se développer, sa « pathogénicité » et sa « virulence » n'interviennent pas. En fait, les pathogènes les plus virulents, ceux qui tuent leur hôte, peuvent être les moins bien adaptés pour survivre.

Aussi, avant d'explorer le monde des pathogènes (les « inadaptés »), allons-nous nous intéresser aux hôtes normaux. Il faut toutefois noter que même les plus adaptés d'entre eux peuvent s'avérer pathogènes s'ils en ont l'opportunité.

QU'EST CE QUE LA FLORE NORMALE ?

La flore normale peut être définie comme l'ensemble des micro-organismes qui sont fréquemment présents à la surface ou à l'intérieur du corps des individus en bonne santé (Fig. 2.1). Certains de ces micro-organismes sont spécifiques de l'homme ou de l'animal; d'autres sont retrouvés aussi à l'état libre dans la nature.

La ligne de démarcation entre flore normale et flore pathogène n'est pas toujours claire. Prenons par exemple les méningocoques ou les pneumocoques; ce sont de vrais pathogènes capables de donner des méningites, des pneumonies ou des septicémies. Les uns comme les autres peuvent être retrouvés au niveau de la gorge chez environ 10% des sujets sains; ils peuvent donc être considérés comme des germes de la flore normale chez ces individus, mais pas chez 90% de la population restante. Ils peuvent aussi coloniser la gorge de façon sporadique. Par conséquent, ils devraient être considérés comme des membres transitoires de la flore normale chez ces individus. En général, ces germes pathogènes ne causent pas de troubles. Il n'a pas été mis en évidence, en ce qui concerne le méningocoque ou le pneumocoque, de maladie sans colonisation préalable. En fait, la colonisation est nécessaire, même si elle est insuffisante, pour que l'infection à méningocoques ou à pneumocoques se développe. Mais cela n'est pas un prérequis pour toutes les infections : beaucoup d'entre elles se développent rapidement après pénétration de l'agent infectieux dans l'organisme, sans qu'une longue période de colonisation ne soit nécessaire; c'est le cas par exemple du paludisme ou du rhume.

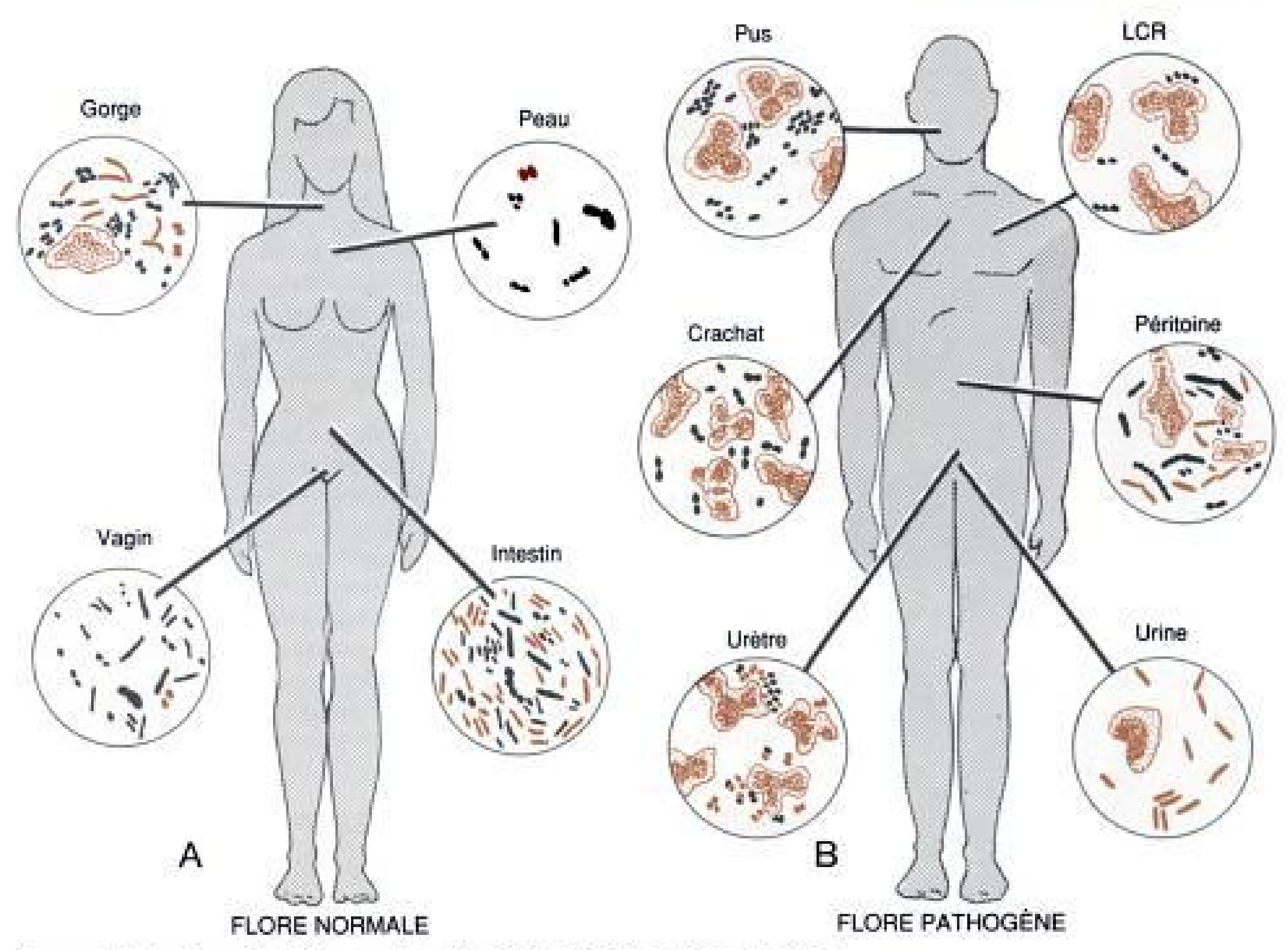


Figure 2.1. La flore bactérienne chez le sujet sain (A) et chez le sujet malade (B). Les germes les plus fréquemment rencontrés dans les parties du corps abritant une flore bactérienne importante, sont représentés de façon schématique. Les bactéries Gram positif sont en noir; les bactéries Gram négatif sont en couleur.

Il est difficile de donner des définitions dans ce domaine car elles ne sont pas absolues. C'est ainsi qu'il est difficile de définir les termes de pathogénicité et de virulence. Comme nous le verrons dans les chapitres suivants, ces propriétés ne dépendent pas uniquement de l'agent infectieux, mais également, de l'état des défenses de l'hôte. Par ailleurs, la maladie résulte souvent de l'interaction active entre le microbe et l'hôte. En fait, la plupart des signes et symptômes des infections sont dus à la réponse inflammatoire induite chez l'hôte infecté, réponse qui a pour but de limiter l'infection. On peut faire une analogie avec les pompiers qui peuvent parfois provoquer des dégâts des eaux plus importants que les ravages causés par l'incendie lui-même.

QUELLES SONT LES PARTIES DU CORPS CONCERNÉES?

Les parties du corps colonisées par la flore normale et qui renferment habituellement de nombreux micro-organismes sont:
- *la peau*: en particulier les surfaces moites (au niveau de l'aine, entre les doigts de pied)
- *le tractus respiratoire*: nez et pharynx
- *le tractus digestif*: bouche et gros intestin

- *le tractus urinaire*: partie antérieure de l'urètre
- *l'appareil génital*: vagin

Les bactéries, et à un moindre degrès, les champignons et les protozoaires, **vivent et prolifèrent activement** dans ces sites. D'autres endroits du corps renferment de petites quantités de micro-organismes, le plus souvent de façon transitoire. Il s'agit des autres parties du **tractus respiratoire et du tractus digestif, de la vessie et de l'utérus**. La présence de micro-organismes pathogènes dans ces sites est très évocatrice de leur rôle pathogène, mais ce n'est pas une preuve absolue. Enfin, certains tissus ou organes sont habituellement stériles: **sang, liquide céphalorachidien, liquide synovial et tissus profonds**. La présence de micro-organismes dans ces sites les désigne le plus souvent comme responsables de l'infection.

Le nombre de germes présents dans les sites où la croissance bactérienne est importante, est très variable. Dans les zones très protégées de l'organisme, les bactéries sont aussi nombreuses que le permet la surface colonisée. Les poches gingivales autour des dents, par exemple, sont tapissées de bactéries et contiennent trois fois le poids de bactéries trouvées dans des selles normales. C'est encore pire si l'on considére ce que cela représente en nombre de bactéries (un volume de bactéries de 1 μm^3 correspondrait à une masse de 10^{12} bactéries / ml). De telles quantités de germes ne sont en fait atteintes que dans certaines parties du corps. Au contraire, d'autres sites qui ne sont pas aussi accueillants, tels que la peau, la bouche et le vagin, peuvent abriter une population de l'ordre de 10^6 à 10^7 bactéries / ml de liquide ou / g. de matière prélevée par grattage.

COMMENT LES MICRO-ORGANISMES PERSISTENT-ILS DANS L'ORGANISME ?

Pour parvenir à coloniser le corps humain, les micro-organismes doivent être capables de résister aux mécanismes de défense de l'hôte qui ont pour but de les chasser ou de les tuer. Ils doivent aussi être capables de résister à la compétition entre espèces microbiennes. Prenons le cas d'une bactérie entrant dans la bouche, elle est confrontée à plusieurs problèmes pour persister à ce niveau. Elle peut être balayée par un flot important de salive, à moins qu'elle n'adhère à la surface des dents ou des muqueuses. En outre, la salive contient des composés antibactériens, des enzymes et des anticorps. Dans les endroits de la bouche non exposés au flot salivaire, tels que les sillons gingivaux, la bactérie entrante peut trouver une flore occupant déjà les sites d'adhérence. Ces germes résidents produisent également des substances antimicrobiennes, comme des acides dérivant du métabolisme des sucres, qui sont un obstacle à l'installation de la bactérie entrante.

Bien que la bouche soit un site de colonisation important, les germes y provoquent rarement des dégâts. Prenons l'exemple de la périodontite, une maladie dentaire qui survient lorsque certaines souches bactériennes se multiplient anormalement dans les crevasses gingivales. La baisse des défenses respiratoires (liée à un faible reflexe de toux chez le patient en état de choc, ou due à une paralysie des mécanismes de clearance ciliaire chez le fumeur), peut entraîner l'apparition d'une « pneumonie d'aspiration ». L'étiologie bactérienne de telles pneumonies dépend beaucoup de l'espèce bactérienne qui colonise la bouche ou la gorge au moment de l'aspiration. En cas de colonisation par une souche virulente de pneumocoques, un petit nombre de germes présent dans la bouche ou le pharynx suffit à donner une pneumonie sévère. En fait la majorité

des cas de pneumonie à pneumocoques ne sont pas dus à une aspiration franche mais plutôt à de multiples «microaspirations» imperceptibles. Si les bactéries colonisant l'oropharynx ne sont pas virulentes, une quantité bien plus importante d'entre elles doit être aspirée à l'intérieur des poumons, pour provoquer la maladie. Ainsi, les patients en état de choc ou les personnes qui se trouvent dans un état d'ébriété important et qui sont donc susceptibles de subir une forte aspiration, développent fréquemment des pneumonies, à faible expression clinique, dûes à des anaérobies. La prédominance des pneumonies à anaérobies s'explique par le fait que les bactéries anaérobies sont normalement 100 à 1000 fois plus nombreuses que les bactéries aérobies dans la bouche.

La **fibronectine**, protéine d'adhésion, est un des facteurs impliqué dans la colonisation. Cette protéine nappe les surfaces muqueuses des cellules épithéliales et se lie fortement aux germes Gram positif. Le rôle de la fibronectine serait déterminant au niveau de la sélection de la flore bactérienne de la bouche et du pharynx: chez les individus qui ont un état général affaibli (par exemple les patients hospitalisés), l'oropharynx devient déficient en fibronectine. En présence de faibles taux de cette protéine, les germes Gram négatif tendent à supplanter les germes Gram positif. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que les cellules muqueuses, débarrassées de la fibronectine, révèlent des récepteurs pour certains structures bactériennes appelées pili ou fimbriae qui sont présentes à la surface des bactéries Gram négatif mais absentes chez les bactéries Gram positif (Chapitre 3). L'incidence élevée de pneumonies à Gram négatif parmi les patients hospitalisés peut trouver une explication dans ces notions de spécificité d'adhérence, auxquelles s'ajoute la pression sélective des médicaments antimicrobiens utilisés à l'hôpital (les germes Gram négatif sont en général plus résistants que les germes Gram positif). En fait, les pneumonies à bactéries Gram négatif induites par les aspirations, ainsi que les infections urinaires et les bactériémies chez les porteurs de cathéters (souvent dues à des Gram positifs) sont les causes les plus fréquentes d'infections hospitalières (**nosocomiales**). Ces dernières sont coûteuses en matière de vie humaine et de gestion financière des soins.

L'exemple de la bouche peut être étendu au gros intestin, au vagin, au périnée, à la peau, et à d'autres sites qui contiennent normalement beaucoup de germes. La colonisation par des nouvelles bactéries y est peu probable et le germe qui réussit à s'implanter doit être particulièrement doué pour résister aux défenses de l'hôte et à celles des micro-organismes en place. La colonisation de sites habituellement stériles ou pauvres en micro-organismes, semble être plus aisée du fait du manque de compétition bactérienne (intestin grêle et tous les tissus profonds qui ne sont pas en contact direct avec l'extérieur). Comme on peut s'y attendre, les défenses de l'hôte sont plus intenses au niveau de ces sites. Peu de microbes peuvent survivre à l'alternance de liquides acides et alcalins qui baignent notre tractus gastro-intestinal supérieur, ou au nombre élevé d'anticorps, de complément et de cellules phagocytaires contenu dans nos tissus profonds. A l'évidence, au fil du temps, compte tenu de notre longue expérience de vie commune avec le monde microbien, notre organisme a appris à vivre en harmonie avec les microbes. Notons que les corps étrangers, tels que les cathéters en plastique placés dans les artères et les veines, peuvent bouleverser cet équilibre écologique délicat existant entre les germes et l'hôte.

Les propriétés qui permettent aux bactéries de coloniser l'organisme sont nombreuses et contribuent à les différencier les unes des autres. Elles seront discutées en détail dans les chapitres suivant. Le tableau 2.1 en donne la liste.

Tableau 2.1. Quelques problèmes concernant la colonisation bactérienne

Propriétés de l'hôte lui permettant de s'opposer à la colonisation	Moyens permettant à la bactérie de les surmonter
Il se débarrasse des microbes en les balayant par des courants liquidiens	Elle adhère aux cellules épithéliales (ex: le gonocoque se fixe à la membrane muqueuse de l'urètre)
Il est capable de tuer les microbes avec ses phagocytes	Elle peut s'opposer à la phagocytose (ex: le pneumocoque est entouré par une capsule de slime qui le protège de la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles) Elle peut tuer les phagocytes (certains streptocoques produisent une toxine qui crée des trous dans la membrane des polynucléaires neutrophiles)
Il peut affamer les microbes en les privant de substances nutritives	Elle peut détourner les substances nutritives de l'hôte à son profit (certains staphylocoques lysent les globules rouges et utilisent leur hémoglobine comme source de fer)

CERTAINS AGENTS INFECTIEUX ONT UNE PRÉFÉRENCE MARQUÉE POUR DES SITES PARTICULIERS DE L'ORGANISME, D'AUTRES NON.

A priori, on pourrait croire que les micro-organismes ne sont pathogènes que lorsqu'ils se trouvent dans des organes spécifiques (cela est vrai dans certains cas). Les virus des hépatites, par exemple, ont pour cible le foie, tandis que le virus de la rage a pour cible le cerveau et les virus responsables de rhumes, l'épithélium nasal. En général, les virus ont une spécificité monotissulaire, alors que les bactéries ont un **tropisme** vis à vis de plusieurs tissus. Cependant, certaines bactéries, comme le vibrion cholérique, peuvent avoir une spécificité pour un seul tissu (l'intestin grêle) alors que d'autres bactéries comme le staphylocoque sont capables d'infecter n'importe quel tissu. Le tropisme tissulaire peut être attribué, dans certains cas, aux propriétés des tissus, par exemple la présence de récepteurs cellulaires spécifiques (ex: la fibronectine qui a une affinité pour les bactéries Gram positif). Dans d'autres cas ce sont les propriétés physiques, telles que la température de l'organe, qui déterminent ce tropisme.

La complexité du tropisme tissulaire des bactéries a déjà été discutée ci-dessus au sujet de la colonisation de l'oropharynx. Prenons l'exemple du gonocoque: cette bactérie provoque le plus souvent des urétrites, mais la gorge, le rectum ou les yeux peuvent aussi être colonisés. La localisation de l'infection dépend de la porte d'entrée du micro-organisme. L'infection du pharynx et du rectum par le gonocoque résulte d'un rapport sexuel non vaginal, alors que l'infection oculaire survient au moment du passage de la filière génitale, chez l'enfant né d'une mère infectée. Il est donc évident que ce germe n'a pas de prédilection pour les muqueuses d'un organe particulier. Qu'en est-il d'autres tissus? Les souches de gonocoques qui diffusent dans la circulation générale ont également un tropisme pour les articulations. Ainsi, l'arthrite gonococcique est-elle l'une des complications les plus répandues de la gonorrhée. Les raisons de ce tropisme ne sont pas connues. On sait seulement qu'en plus de sa spécificité pour les membranes épithéliales, le gonocoque peut aussi avoir un tropisme pour certains tissus profonds.

Le tropisme tissulaire peut reposer sur l'existence de récepteurs spécifiques situés à la surface de certaines cellules. C'est fréquemment le cas des virus chez qui existe souvent un tropisme tissulaire important. Le virus de la grippe, par exemple, dépend, pour se fixer, de glycoproteines spéciales situées à la surface des cellules épithéliales respiratoires. Le VIH, virus du SIDA, se fixe sur des récepteurs protéiques qui se trouvent préférentiellement à la surface de certains lymphocytes et des macrophages. On peut citer d'autres exemples tels que la

fibronectine au niveau du pharynx (voir précédemment) et les cellules muqueuses du tractus urinaire de sujets possédant l'antigène de groupe sanguin P (99% de la population). Cet antigène P se fixe sur certaines structures des *Escherichia coli* porteurs de pili P (Chapitre 3). De nouvelles formes de thérapie antivirale sont maintenant à l'étude et les efforts portent sur la recherche de moyens de neutralisation de ces récepteurs afin d'empêcher les agents infectieux de les reconnaître.

La température d'un organe peut parfois influencer la localisation d'un agent infectieux. Les virus du rhume se retrouvent dans l'épithélium nasal et non dans les organes internes. car ils ne se multiplient pas lorsque la température de l'organisme s'élève. De même, *Treponema pallidum*, l'agent responsable de la syphilis, est sensible aux fortes températures, ce qui incita d'ailleurs certains médecins de l'aire pré-antibiotique, à inoculer dans un but thérapeutique, l'agent du paludisme, aux patients atteints de syphilis.

IMPORTANCE DE LA FLORE NORMALE

La flore normale joue un rôle important dans les domaines de la santé et celui de la maladie. La manifestation la plus visible des activités de la flore normale est la production de différentes odeurs associées aux surfaces épithéliales du corps humain. Une personne sans germes n'aurait pas besoin d'utiliser de déodorants!

Source habituelle de contamination

La flore normale est la source de nombreuses infections opportunistes. Lorsque des micro-organismes commensaux se trouvent dans des endroits inhabituels du corps humain, ils peuvent causer des maladies. Par exemple, les bactéries anaérobies, en particulier celles du genre *Bacteroides*, se retrouvent dans l'intestin des personnes en bonne santé, mais peuvent provoquer des abcès si elles pénètrent dans des tissus plus profonds à l'occasion de blessures traumatiques ou chirurgicales. Les staphylocoques de la peau et du nez, ou les streptocoques et les cocci Gram négatif de la gorge et de la bouche, sont aussi responsables de ce type d'infection. En fait, *Staphylococcus epidermidis*, le germe le plus fréquemment retrouvé sur la peau, adhère fortement et de façon non spécifique aux cathéters en plastique, ce qui peut occasionnellement provoquer des bactériémies chez les patients porteurs de ces cathéters intraveineux. De même *E. coli*, bactérie du tractus gastro-intestinal, est de loin la cause la plus fréquente d'infections urinaires. En général, **on note plus de patients ayant des maladies dues à la flore normale que de patients contaminés par la flore exogène**.

Ces éléments montrent que la définition de la virulence est très vague et qu'aucun micro-organisme n'est intrinsèquement pathogène ou non. **Quand les circonstances le permettent, n'importe quel germe se multipliant dans l'organisme peut provoquer une maladie**. En effet, les membres de la flore normale n'ont pas tous le même pouvoir pathogène. Certaines bactéries donnent plus souvent des maladies que d'autres parce qu'elles sont dotées de propriétés de virulence particulières. C'est ce que l'on observe souvent dans les péritonites provoquées par la libération de bactéries intestinales à travers une fissure de la paroi de l'intestin. L'infection qui en résulte est habituellement causée par une petite fraction de l'ensemble des espèces présentes dans l'inoculum de départ.

La définition de la virulence n'est pas liée seulement aux micro-organismes mais dépend aussi de l'état de compétence immunitaire de l'hôte. Les membres de la flore normale envahissent souvent les organes et les tissus des patients immunodéprimés. Ainsi, les levures du genre *Candida*, commensales chez un tiers des personnes en bonne santé, sont une cause fréquente de sépticémie chez les cancéreux sous chimiothérapie. *Pneumocystis carinii* est un micro-organisme habituellement présent dans les poumons des personnes en bonne santé, mais il

peut être à l'origine d'une forme particulière de pneumonie et devenir ainsi une des causes principales de décès chez les patients atteints de SIDA.

Stimulation immunologique

Notre répertoire immunologique résulte en partie de la stimulation antigénique qu'exerce la flore normale. Généralement, nous ne produisons pas beaucoup d'anticorps contre les bactéries, levures ou champignons que nous hébergeons. Cependant, même en faible quantité, ces anticorps jouent un rôle de défense dans l'organisme. C'est donc là une des propriétés très bénéfiques de notre flore normale. Parmi les anticorps produits en réponse aux stimulations bactériennes se trouvent les IgA secrétées par les muqueuses et dont le rôle n'est pas clairement défini. Elles assureraient un rôle primordiale de défense. En première ligne dans l'ensemble des réactions de défense de l'organisme, elles empêcheraient la colonisation des tissus profonds par les germes commensaux.

Les anticorps produits en réponse à la stimulation antigénique de la flore normale, ont parfois des réactions croisées avec les antigènes tissulaires normaux. C'est le cas par exemple des anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin ABO. Les individus ayant l'antigène de groupe A ont des anticorps anti-B, et inversement, les individus ayant l'antigène de groupe B ont des anticorps anti-A. Ceux qui appartiennent au groupe O ont à la fois des anticorps anti-A et des anticorps anti-B. Comment expliquer la présence de ces anticorps dans le sang? Pourquoi fabriquerait-on des anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin différents des siens? Apparemment, ils ne résultent pas d'une immunisation vis-à-vis des hématies appartenant à un groupe différent (en effet, très peu de personnes ont été transfusées, surtout avec du sang non compatible). L'explication est la suivante: les bactéries de la flore intestinale présentent des antigènes qui croisent avec les antigènes de groupe A et B. Ces bactéries sont une source de stimulation antigénique. De plus, nous produisons des anticorps contre les antigènes de groupe sanguin étrangers mais non contre nos propres antigènes de groupe sanguin, car nous sommes immunologiquement tolérants vis à vis de nos antigènes et non vis à vis des antigènes étrangers.

Ce type de réaction croisée n'entraîne pas habituellement de maladie. En fait, il a été démontré que les réactions croisées avec les antigènes bactériens peuvent avoir un rôle protecteur. C'est ainsi que les anticorps dirigés contre différentes bactéries résidant normalement dans le tube digestif, réagissent aussi avec la capsule polysaccharidique de certaines souches de méningocoque responsables de méningite. Ces anticorps protègeraient contre cette forme de méningite bactérienne. A l'opposé, les anticorps qui réagissent avec les antigènes microbiens peuvent avoir un rôle néfaste pour la santé: les patients atteints de lupus érythémateux disséminé par exemple, produisent des anticorps dirigés contre leur propre ADN. Il a été démontré que les antigènes, qui sont à l'origine de la production de ces anticorps, ne sont pas des acides nucléiques mais qu'ils peuvent « croiser » avec des lipoplysaccharides bactériens.

Rôle de protection vis à vis des germes envahisseurs

Dans certains sites de l'organisme, la flore normale joue un rôle de protection vis à vis des pathogènes et ceci de plusieurs façons. Les bactéries commensales ont l'avantage d'occuper les lieux les premières, surtout au niveau des surfaces épithéliales. Certaines bactéries commensales produisent des substances (antibiotiques, proteines létales telles que les bactériocines) qui sont des inhibiteurs vis à vis de nouveaux germes. Il n'est donc pas surprenant que la colonisation par de nouvelles espèces de bactéries ou par de nouvelles souches soit un évènement plutôt rare.

Ce fait connu depuis longtemps a resurgi dans les années 70 lorsqu'ont été menées des expériences visant à prouver l'inocuité de nouvelles souches bacté-

riennes obtenues par clonage moléculaire. Le micro-organisme le plus utilisé pour ces expériences était (et il est probablement toujours) une souche particulière d'*E. coli* appelée K12. Cette souche avait été initialement isolée des selles d'un patient, mais elle avait séjourné longtemps dans le laboratoire. Lorsqu'elle a été administrée, par voie orale et en grosse quantité à des personnes volontaires, ces dernières n'ont gardé la souche qu'un seul jour dans leur organisme. La raison généralement invoquée est que, lors de son séjour dans le laboratoire, la souche a perdu sa capacité de colonisation, c'est-à-dire qu'elle ne pouvait plus entrer en compétition avec les bactéries de la flore intestinale.

Lorsque la flore normale est en partie détruite par les antibiotiques, les micro-organismes exogènes et endogènes peuvent alors devenir pathogènes. Ainsi, chez la souris, la dose infectante d'une souche de salmonelles diminue presque un million de fois après administration de streptomycine. Des patients, traités avec des antibiotiques particulièrement efficaces au niveau de l'intestin, peuvent avoir des diarrhées du fait de la multiplication des levures ou des staphylocoques. La prise de médicaments, notamment la clindamycine, peut entraîner l'apparition, chez certaines personnes porteuses de *Clostridium difficile*, d'une maladie grave, la colite pseudomembraneuse (Chapitre 21). Cette bactérie est très faiblement représentée au niveau de la flore normale mais elle peut se multiplier de façon importante dans l'intestin, lorsque les micro-organismes environnants sont détruits.

Rôle dans l'alimentation et dans le métabolisme humains

La flore normale de l'intestin joue un rôle dans l'alimentation et dans le métabolisme humains, mais on ne connaît pas la portée de son influence. En effet, on ne dispose pas de moyens pour débarrasser l'homme de tous ses germes; la plupart des informations ont donc été recueillies à partir de travaux menés chez l'animal et il est difficile de les transposer chez l'homme. Néanmoins, il est probable qu'une biomasse aussi énorme et active, métaboliquement, que celle contenue dans le gros intestin, joue un rôle dans l'équilibre nutritionnel de l'hôte. On sait par exemple que plusieurs bactéries intestinales, comme *E. coli* ou *Bacteroides sp.*, synthétisent de la vitamine K, ce qui pourrait être une source importante de vitamine pour l'homme et pour l'animal.

Le métabolisme de plusieurs composés-clef comporte leur excrétion du foie vers l'intestin et leur retour de l'intestin vers le foie. Ce cycle entéro-hépatique est particulièrement important pour les hormones stéroïdes sexuelles et pour les sels biliaires. Ces substances sont excrétées dans la bile sous forme de conjugués (glucuronides ou sulfates), mais elles ne peuvent pas être réabsorbées sous cette forme. La flore normale va fabriquer des glucuronidases et des sulfatases, capables de déconjuguer ces composés. On ne connaît pas encore l'importance de ces réactions, physiologiquement.

Source de carcinogènes

La flore du gros intestin peut produire des carcinogènes. En effet, les composants que nous ingérons sont transformés chimiquement par les diverses activités métaboliques de la flore intestinale. De nombreux carcinogènes potentiels ne sont actifs qu'après avoir été modifiés. Certaines modifications connues sont effectuées par des enzymes des bactéries intestinales. C'est le cas du cyclamate (sulfate de cyclohexamine), sucre artificiel converti par des sulfatases bactériennes en un produit carcinogène actif éliminé dans l'urine, la cyclohexamine. L'importance de la flore normale dans la production de carcinogènes est difficile à évaluer, mais fait l'objet de recherches appronfondies.

MOYENS D'ÉTUDE DE LA FLORE NORMALE

La plupart des renseignements que nous possédons sur le rôle de la flore normale dans l'alimentation et la prévention des maladies ont été obtenus en étudiant des animaux élevés stérilement. Les rats et les souris sont proches de l'homme en ce qui concerne un certain nombre de propriétés physiologiques, mais ils sont différents par de nombreux aspects. Les recherches effectuées sur des animaux stériles ont fourni néanmoins des renseignements intéressants.

De petits mammifères peuvent être élevés stérilement s'ils sont placés, après césarienne, en chambre stérile. On peut faire éclore des poussins après avoir stérilisé les coquilles des oeufs. La chambre stérile est, en général, pourvue de gants et d'orifices pour permettre les manipulations et les échanges de nourriture et de materiel, sans rompre la barrière stérile. De nombreuses espèces d'animaux sont élevés dans ces conditions et de grandes lignées sont ainsi obtenues. Il est même possible de se procurer des rats et des souris stériles dans le commerce.

En général, les rongeurs se développent bien dans des conditions stériles aussi longtemps que leur alimentation est supplémentée en vitamines. Ils prennent même du poids plus rapidement que les animaux élevés dans des conditions normales. En outre, ils ont moins d'immunoglobulines dans le sang, surtout si leurs aliments sont contrôlés chimiquement et qu'ils ne contiennent pas de composants antigéniques. Une des caractéristiques les plus intéressantes des animaux stériles se situe au niveau de l'histologie de leurs intestins qui est différente de celle des animaux normaux. La différence la plus nette est observée dans la lamina propria qui ne renferme qu'un petit nombre de lymphocytes, de plasmocytes ou de macrophages chez les animaux stériles. C'est l'inverse chez les animaux normaux. Ainsi, tout se passe comme si l'intestin «normal» était en état permanent d'inflammation chronique!

LES MEMBRES DE LA FLORE NORMALE

Les micro-organismes qui constituent la flore normale sont essentiellement des bactéries, mais aussi des virus, des champignons, des protozoaires, et occasionnellement des vers. Mais chez les personnes en bonne santé, ces derniers sont présents en plus faible quantité que les bactéries. Au tout début de la microbiologie, on pensait que la plupart des bactéries de l'organisme étaient aérobies ou anaérobies facultatives. Pendant longtemps, on a pensé que *E.coli* était l'un des membres principaux de la flore fécale. Cette conclusion erronnée provient du fait que la plupart des membres de la flore bactérienne normale sont des anaérobies stricts et qu'ils ne poussent pas sur des milieux incubés dans des conditions habituelles, avec de l'oxygène. Ce n'est que lorsque l'on a utilisé des techniques spéciales de culture anaérobie, que l'on a réalisé qu'à l'intérieur des sacs gingivaux ou dans les feces, les germes anaérobies strictes dépassaient de loin les autres germes (ils seraient au moins 1000 fois plus nombreux). Les bactéries n'ont pas besoin de se trouver dans des sites très profonds pour être dans des conditions anaérobies car l'oxygène a une très faible solubilité dans l'eau. De plus, les quelques molécules d'oxygène qui diffusent dans les tissus plus profonds sont tout-de-suite utilisées par les cellules de l'hôte ou par des bactéries aérobies ou anaérobies facultatives qui ont un métabolisme actif. On peut donc avoir des conditions anaérobies à une fraction de millimètre sous l'épithélium.

Le Tableau 2.2 montre la distribution des bactéries les plus importantes dans l'organisme. Il faut préciser que les germes cités, même les plus fréquemment rencontrés, ne représentent qu'une faible partie de l'ensemble des genres et espèces représentés. Il existe probablement un total de plusieurs milliers de groupes taxonomiques. A titre d'exemple, une étude particulièrement détaillée a montré que la flore intestinale d'une seule personne contenait environ 400 espèces de bactéries différentes.

Tableau 2.2. Flore bactérienne normale

	Exemples de bactéries les plus fréquemment rencontrées				
	Gram positif		Gram negatif		Autres
	Cocci	Bacilles	Cocci	Bacilles	
Peau	Staphylocoques	Corynebactéries *Propionobacterium acnes*	Entérobactéries (dans certains sites)		
Oropharynx	Sreptocoques alpha hémolytiques *Gaffkya*	Corynebactéries	*Neisseria*	*Haemophilus* *Bacteroides*	Mycoplasmes Spirochètes
Gros intestin	Microcoques Sreptocoques (Enterocoques)	Lactobacilles		Entérobactéries *Clostridium* *Bacteroides* *Pseudomonas*	
Vagin	Sreptocoques	Lactobacilles		*Bacteroides*	Mycoplasmes

Les nouveau-nés sont colonisés rapidement par une flore microbienne variée, spécialement au niveau de leur intestin. Chez l'animal et probablement chez l'homme, les différents micro-organismes apparaissent selon une séquence bien determinée. Les premiers à s'implanter sont *E.coli*, les streprocoques et quelques *Clostridium sp*. Dans les 24 heures, apparaissent des lactobacilles qui sont suivis, quelques jours après, par les principaux anaérobies caractérisant la flore intestinale normale.

On sait très peu de choses sur les raisons complexes de la variabilité du pouvoir de colonisation des diffférentes espèces bacteriennes et sur leur capacité à entrer en compétition les unes avec les autres. Il semble probable que les propriétés spécifiques des bactéries, telles que la présence de pili, leur permettent de s'attacher et de survivre dans des micro-environnements, à l'intérieur de l'intestin. C'est ainsi que la flore microbienne est différente à la base des cryptes intestinales, dans le mucus recouvrant les villosités, ou dans la lumière intestinale. Normalement, la flore intestinale d'un individu est remarquablement constante. Cette stabilité suggère que toute bactérie qui arrive à coloniser l'intestin, est équipée de mécanismes puissants qui lui permettent de résister à la pression exercée par les micro-organismes déjà implantés.

CONCLUSION

Ce que nous savons du rôle de la flore normale dans le domaine de la santé et de la pathologie provient surtout de travaux dont on ne peut tirer que des arguments indirects: études avec des animaux stériles, observation de patients sous antibiotiques, etc. On pense que, du point de vue immunologique et microbiologique, la flore normale contribuerait à préserver notre santé, surtout en éloignant les germes qui pourraient nous infecter, et peut-être aussi en entretenant un niveau de stimulation immunologique permanent dans l'organisme. D'un point de vue alimentaire, la biomasse microbienne que nous hébergeons, jouerait un rôle en recyclant certains composants importants et probablement en fournissant de la vitamine K. La flore normale peut cependant jouer un rôle négatif. En effet, elle est composée de pathogènes opportunistes qui peuvent provoquer des maladies lorsqu'ils sont présents dans certains tissus ou organes. L'équilibre qui s'est instauré entre l'homme et le monde bactérien permet de penser que la flore normale joue, en définitive, un rôle plus bénéfique que néfaste.

Questions d'évaluation

1. Citer quatre infections causées par des bactéries de la flore normale et les facteurs qui permettent à ces bactéries de provoquer une maladie.

2. Quel est le rôle de la flore normale d'un point de vue immunologique?
3. Comment la flore normale empêche-t-elle la colonisation par des pathogènes exogènes?
4. Quelles sont les parties du corps qui sont habituellement colonisées de façon massive? Quelles sont celles qui abritent une flore microbienne en transit? Quelles sont celles qui sont habituellement stériles? Quels sont les principaux facteurs qui dictent ces rapports écologiques?
5. Quels sont les principales bactéries associées aux parties massivement colonisées du corps humain?
6. Quesl sont les moyens dont nous disposons pour étudier le rôle de la flore normale?

LES RÉPONSES AUX QUESTIONS D'ÉVALUATION SE TROUVENT PAGE 899

LECTURES CONSEILLÉES

Rosebury T. Life on man. New York: The Viking Press, 1969. (A delightful popularization.)

Rosebury T. Microorganisms indigenous to man. New York: McCraw-Hill, 1962.

Biologie des agents infectieux

3

David Schlessinger, Moselio Schaechter et Barry I. Eisenstein

QUE VEUT-ON SAVOIR AU SUJET DES MICRO-ORGANISMES ?

Il est important de savoir comment les micro-organismes pathogènes provoquent des troubles chez l'hôte et ce que l'on peut faire pour y remédier. Mais connaître la façon dont ils provoquent une maladie ne suffit pas. De même que la connaissance de l'anatomie et du métabolisme bactérien a permis le développement d'antibiotiques puissants, la connaissance détaillée des structures virales et de leur métabolisme a conduit à la production de vaccins et aux débuts de la thérapie antivirale.

En matière de maladies infectieuses, il faut connaître le cycle de vie des micro-organismes pour comprendre les mécanismes de leur pathogénicité. Ainsi, pour établir l'étiologie de la maladie des Légionnaires, il a fallu analyser les conditions de survie des bactéries dans les circuits de refroidissement des grands hôtels. Autre exemple, on a pu contrôler le paludisme quand on s'est rendu compte qu'il fallait une certaine quantité de vecteurs et de personnes infectées, dans un lieu donné, pour que le parasite diffuse.

LES PROCARYOTES ET LES EUCARYOTES

Le monde de la microbiologie médicale est constitué par deux grands groupes très différents, les procaryotes et les eucaryotes. Les bactéries appartiennent au groupe des procaryotes, alors que les champigons, les protozoaires et les vers sont des eucaryotes. Les procaryotes sont dépourvus de noyau ou d'autres organites liés à la membrane. Ils sont incapables d'ingérer des particules ou des gouttelettes par endocytose. Par ailleurs, procaryotes et eucaryotes présentent de grandes différences biochimiques, notamment au niveau de leurs ribosomes ou de leurs lipides (Fig. 3.1). Les procaryotes sont en général haploïdes avec un seul chromosome et des plasmides extrachromosomiques; les eucaryotes sont diploïdes et renferment de nombreux chromosomes.

La différence d'organisation entre procaryotes et eucaryotes a des conséquences importantes sur le mode de synthèse de certaines macromolécules. Par exemple, l'absence de membrane nucléaire chez les procaryotes leur permet de synthétiser des proteines en utilisant des ARN messagers (ARNm) qui sont eux-mêmes en cours de synthèse. En d'autres termes, la traduction peut être couplée à la transcription et elle débute rapidement sur de nouvelles chaînes d'ARNm. Chez les eucaryotes, ces deux étapes de la synthèse des protéines ne peuvent pas être directement liées. Les ARN nucléaires doivent d'abord être transcrits dans le noyau avant d'être transportés à travers la membrane nucléaire jusqu'aux ribosomes du cytoplasme. Ce n'est qu'à ce moment que la synthèse protéique des eucaryotes peut débuter.

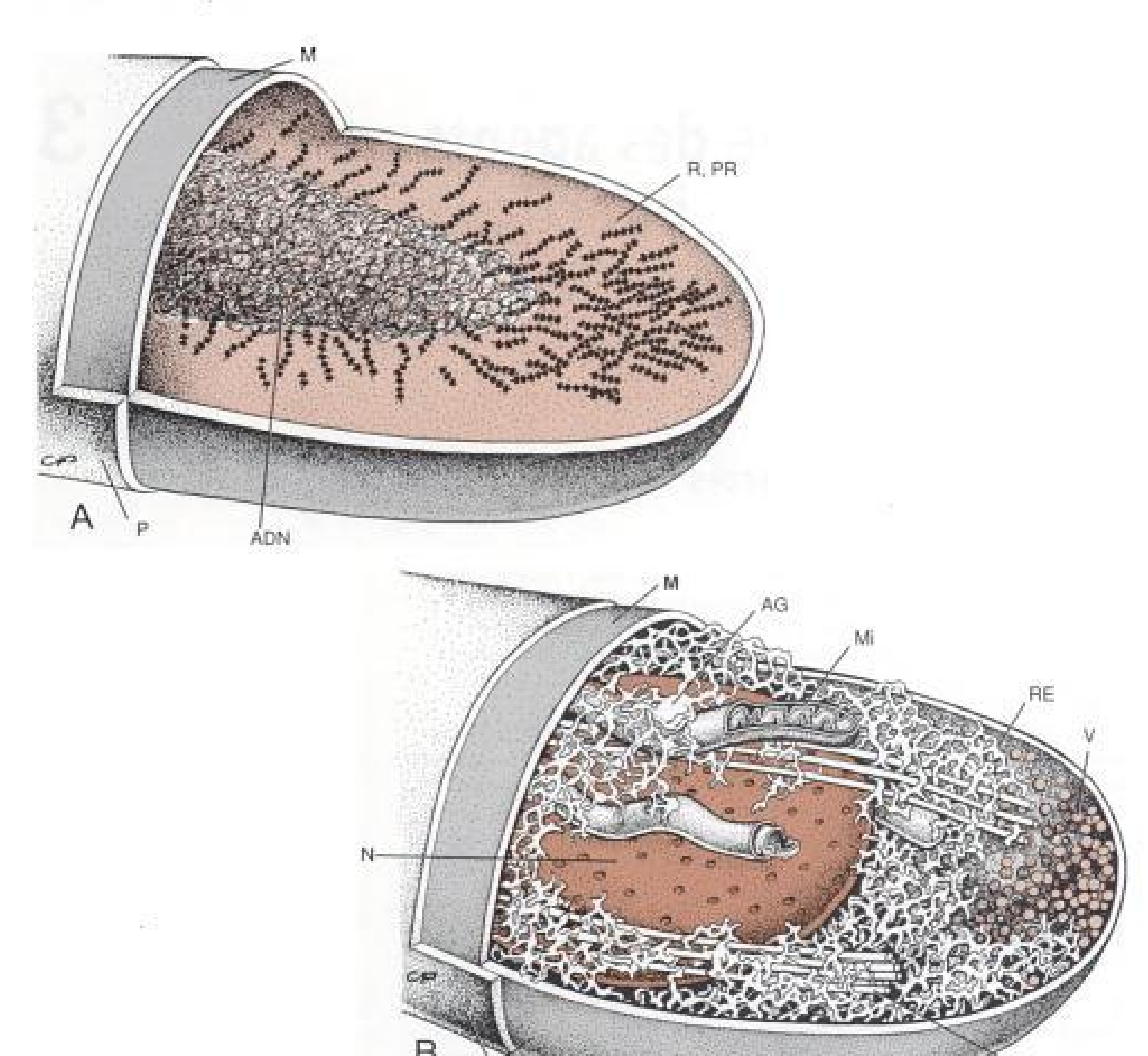


Figure 3.1. Ultrastructure des cellules bactériennes et fongiques typiques. A. Une bactérie contient à l'intérieur de la paroi cellulaire (P) et de la membrane (M) des ribosomes (R), des polyribosomes (PR), et des protéines. Les fibres d'ADN se regroupent au centre de la cellule en une masse enroulée. **B.** La paroi cellulaire (P) et la membrane (M) d'un hyphe entourent l'appareil de Golgi (AG), les mitochondries (Mi), les vacuoles (V), le réticulum endoplasmique (RE), les microtubules (MT), et le noyau (N) caractéristique de la cellule eucaryote. L'ADN du noyau, les ribosomes et les protéines du cytoplasme ne sont pas indiqués pour la clarté de la figure.

La Figure 3.1 compare la régulation de l'expression des gènes chez *E. coli*, le modèle des bactéries, et chez les plus connus des eucaryotes inférieurs, les champignons. Il est peut-être utile, pour une meilleur compréhension, de faire un petit rappel sur quelques notions de base en biochimie et en biologie moléculaire.

Tableau 3.1. Transcription /Préparation de l'ARNm chez les Procaryotes et chez les Eucaryotes

	Escherichia coli (Procaryote)	Levures (Eucaryotes)
Régulation du gène	ARNm à opéron-polycistronique	Gènes isolés, groupes de gènes de développe-ment
Organisation du génome		
Chromosomes	Copies d'une seul gène	Copies d'un seul gène et séquence répititive d'ADN
Ploïdie	Un	Nombreux
ADN « cytoplasmique «	Haploïde	Cycle haplooïde / diploïde
Colinéarité du gène / ARNm	Plasmides	Mitochondries, kinétoplastes
Niveau de régulation	Séquence précise	Introns à l'intérieur du gène
	Le plus souvent au niveau de la transcription	Régulation post-transcriptionnelle par renouvellement des protéines, etc…
Relation transcription/traduction		
Préparation de l'ARNm	Couplée	Non couplée
	Rare; quelques clivages au niveau des domaines fonctionnels double brin	Poly(A) à l'extrémité 3' et Cap à l'extrémité 5'; épissage, sites au niveau de l'ARNm
Stabilité de l'ARNm		
Traduction de l'ARNm	Instable	Certaine stabilité; quelques ARNm très stables
Premier acide aminé		
Signal de départ	Méthionine formylée	Méthionine
	Site de liaison du ribosome précédent AUG	Liaison au niveau de l'extrémité 5', utilisation du premier AUG le long de l'ARNm
Facteurs d'initiation		
Ribosomes	Trois	> Six
	30S + 50S = 70S	40S + 60S = 80S
	Inhibiteurs caractéristiques	Inhibiteurs caractéristiques

LES PROBLEMES LIÉS AU CARACTÈRE UNICELLULAIRE DES MICRO-ORGANISMES

Les micro-organismes qui vivent à l'état libre doivent faire face à des défis permanents dans leur environnement. Ils rencontrent trois problèmes majeurs: la nourriture, disponible de façon intermittente ; l'occupation d'un site, liée à la necessité de se fixer dans un endroit donné; la résistance à des agents nocifs.

Abondance et famine

Au cours de leur existence, les micro-organismes se trouvent fréquemment privés de nourriture. Prenons le cas d'*E. coli* qui vit dans le gros intestin de l'homme. De temps en temps, une vingtaine de fois par jour en moyenne, la valve iléo-coecale s'ouvre et un contenu riche en éléments nutritifs se déverse de l'intestin grêle dans le coecum. A ce niveau, une flore bactérienne importante utilise rapidement tous ces nutriments jusqu'à épuisement. Les différentes bactéries, présentes à l'état normal dans ce site, se sont donc adaptées à cette alternance d'abondance et de famine. D'un côté elles sont capables d'utiliser les substrats alimentaires rapidement lorsqu'ils sont disponibles et d'entrer en compétition efficacement avec les autres membres de la flore. D'un autre côté, elles doivent être capables de s'adapter au manque de nourriture pendant les périodes de jeûn et doivent aussi être capables de s'activer rapidement quand les éléments nutritifs sont à nouveau présents en grande quantité. Deux critères apparaissent dans l'évolution de ces cellules, ce sont l'efficacité et la faculté d'adaptation. Nous verrons comment ces deux propriétés se manifestent chez les bactéries.

La colonisation et l'occupation du site

Les problèmes du monde microbien ne sont pas tous d'origine nutritionnelle. Dans certaines conditions, la survie dépend du pouvoir d'implantation de la bactérie et de sa capacité à ne pas être balayée par les courants liquidiens. Beaucoup d'espèces bactériennes se maintiennent en place en développant des systèmes qui leur permettent d'adhérer aux surfaces. Par exemple, les bactéries

adhèrent à la surface de nos dents grâce à des polysaccharides qui ont des propriétés d'adhésion et constituent ainsi la plaque dentaire. De la même façon, dans notre intestin, existe une flore microbienne abondante qui adhère à la paroi épithéliale et qui est différente de la population bactérienne vivant à l'état libre dans la lumière intestinale. Il faut remarquer que les problèmes nutritionnels des bactéries situées au niveau de la paroi intestinale ne sont pas les mêmes que ceux des bactéries vivant dans la lumière intestinale. Par conséquent, la pression de sélection qui s'exerce sur ces deux populations est très différente.

La résistance aux agents nocifs

Les micro-organismes sont souvent exposés à des agents chimiques ou physiques qui menacent leur existence; ils ont donc développé des mécanismes qui leur permettent d'y résister. Parmi les mécanismes les mieux étudiés, on note la présence d'éléments structuraux particuliers ainsi que certaines réponses physiologiques visant à les protéger, dans une certaine mesure, des agressions extérieures (produits chimiques altérant la membrane, chaleur, radiations dégradant l'ADN). Les micro-organismes utilisent aussi diverses stratégies génétiques pour résister aux antibiotiques et peuvent développer de nombreux mécanismes de résistance vis-à-vis de ces substances (Chapitre 5).

LEUR PETITE TAILLE FAVORISE L'ÉFFICACITÉ DE LEUR MÉTABOLISME

Le monde microbien est composé de micro-organismes qui ont en général une taille inférieure à ce que l'oeil humain peut percevoir. Ces micro-organismes peuvent donc s'amasser en grande quantité sous un faible volume. La plupart des bactéries mesurent approximativement 1 μm de diamètre et, si on les entassait soigneusement, 10^{12} bactéries occuperaient un volume d'1 cm^3 et pèseraient environ 1 g. En suspension, l'opacité donnée par des particules si petites, est si faible qu'une urine claire devient trouble à l'oeil nu, seulement lorsque le nombre de bactéries dépasse 10^6 à 10^7 / ml. Chacun de nous transporte, dans son gros intestin, 10^{13} à 10^{14} bactéries, soit un nombre supérieur à celui des cellules eucaryotes de l'organisme.

La petite taille des bactéries leur confère un métabolisme élevé. En effet, les réactions biochimiques sont normalement limitées par les phénomènes de diffusion, mais les bactéries étant de petite taille, la diffusion est peu importante. Par conséquent, elles ont un métabolisme bien supérieur à celui des eucaryotes. Elles ont une croissance très rapide et certaines d'entre elles ont un temps de doublement de 15 minutes dans des conditions optimales. Chez les bactéries, les petits métabolites qui participent à l'élaboration des macromolécules (acides aminés, sucres, nucléotides), représentent environ 1% de leur poids sec total, ce qui explique la rapidité des réactions métaboliques. Cette efficacité métabolique est rencontrée également chez certains eucaryotes tels que les levures ou d'autres champignons.

La vitesse étonnante avec laquelle ces petites cellules convertissent les nutriments en énergie et synthétisent des éléments de construction, requiert une coordination des activités métaboliques. Ce sujet est abordé ci-dessous, d'abord chez les bactéries, ensuite chez les levures. Leurs caractéristiques structurales et leurs propriétés de synthèse nous permettent de comprendre comment certaines bactéries arrivent à survivre, comment traiter les affections qu'elles provoquent et comment anticiper leurs mécanismes de défense.

LES BACTÉRIES ONT DES ENVELOPPES ET DES STRUCTURES ANNEXES COMPLEXES

Les bactéries sont entourées par un ensemble d'enveloppes et de structures annexes complexes qui diffèrent d'une espèce à l'autre. Certaines de ces

structures sont utiles uniquement dans des conditions bien particulières, mais pas dans les conditions de laboratoire. Ces éléments de surface sont souvent déterminants pour la survie du micro-organisme dans un environnement donné et pour sa pathogénicité.

La membrane cytoplasmique est une structure indispensable pour les bactéries, comme pour toute cellule. D'autres structures situées à l'extérieur de la membrane cytoplasmique sont également élaborées par les bactéries; il s'agit de la paroi, et chez certaines bactéries, de la membrane externe, des flagelles, des pili et d'une capsule. Ces structures peuvent représenter jusqu'à 10 à 20% du poids sec de la bactérie (chez d'autres micro-organismes, le poids humide représente environ 2/3 d'eau). La présence de ces enveloppes supplémentaires à la surface de la membrane cellulaire s'explique du fait des agressions auquelles la bactérie doit faire face dans son environnement naturel. Les bactéries intestinales par exemple, comme *E. coli*, sont exposées aux sels biliaires qui dissoudraient la membrane cellulaire si elle n'était pas protégée. Les enveloppes externes et les appendices permettent à la bactérie d'adhérer aux surfaces et les protègent aussi de la phagocytose et d'autres mécanismes de défense. La virulence est souvent liée à la présence ou à l'absence de ces constituants.

Pendant la colonisation, les composants de surface des bactéries sont les premiers éléments en contact avec l'hôte. Ils interviennent donc dans l'étape d'installation de l'infection et dans la réponse de l'hôte. Habituellement, ce sont les composants de surface qui induisent la réponse anticorps la plus forte.

PROTECTION DE LA MEMBRANE CYTOPLASMIQUE

Les bactéries possèdent trois moyens différents de protéger leur membrane cytoplasmique des agressions extérieures, telles qu'une pression osmotique basse ou la présence de détergents. Les solutions sont apportées par les bactéries **Gram positif**, les bactéries **Gram négatif**, les bactéries **acido-alcoolo-résistantes** (Mycobactéries), et d'autres germes comme les spirochètes. La Figure 3.2 illustre les deux premiers cas.

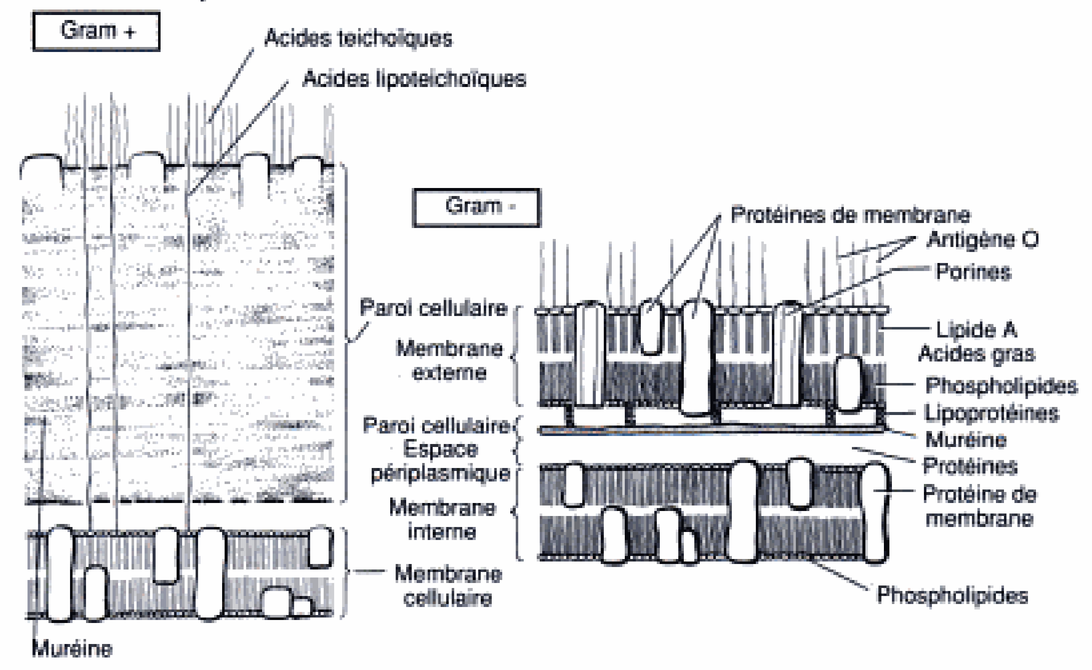


Figure 3.2. Structure de l'enveloppe des bactéries Gram positif (gauche) et des bactéries Gram négatif (droite). La capsule et les structures annexes ne sont pas représentées, ni les protéines de surface telles que la protéine M du streptocoque. Il faut noter la quantité 20 fois plus grande du peptidoglycane chez les bactéries Gram positif. La membrane externe des bactéries Gram négatif présente à sa surface l'antigène polysaccharidique O.

La coloration de Gram (du nom d'un microbiologiste danois) divise la plupart des bactéries en deux groupes, à peu près équivalents en nombre et en importance. Cette méthode de coloration est primordiale et doit être connue de tout microbiologiste. En bref, elle est basée sur la propriété qu'ont certaines bactéries (Gram positif) de retenir un complexe violet de gentiane-iode lorsqu'elles sont soumises à l'action décolorante rapide de l'alcool (Tableau 3.2). Les bactéries Gram négatif ne retiennent pas le colorant et peuvent être contre-colorées ensuite avec un colorant de couleur différente, habituellement rouge. Il se trouve que cette différence de coloration correspond à des différences fondamentales au niveau de l'enveloppe cellulaire de ces deux classes de bactéries.

Les bactéries Gram positif

Les bactéries Gram positif protègent leur membrane avec une **paroi** épaisse. Le composant majeur de la paroi est un polymère complexe de sucres et d'acides aminés, appelé **muréine** ou **peptidoglycane** (Fig. 3.3). La muréine est un composant essentiel qui donne à la bactérie sa forme et sa rigidité, que ce soit chez les bactéries Gram positif ou chez les bactéries Gram négatif, mais son rôle le plus important est de protéger la membrane cellulaire des bactéries Gram positif. C'est un polymère spécifique des bactéries. Comment participe-t-il à la défense de l'intégrité cellulaire? La muréine est composée de chaînes de glycanes (sucres) qui sont reliées les unes aux autres par l'intermédiaire de peptides. La structure globale est similaire chez toutes les bactéries, mais leur composition chimique peut montrer quelques différences chez les bacilles Gram positif et les bacilles Gram négatif (Fig. 3.4). Ce polymère enveloppe la bactérie tel un sac ayant la forme et la taille du micro-organisme. Selon la forme du sac de muréine, les bactéries peuvent avoir la forme de **bacilles**, de **cocci** ou de **spirochètes**. Cette gaine rigide de muréine permet aux bactéries de survivre dans un milieu dont la pression osmotique est inférieure à celle du cytoplasme. Sans la muréine, la membrane des bactéries éclaterait et les bactéries seraient lysées. On peut en faire la démonstration in vitro en enlevant la muréine avec du lysozyme, enzyme hydrolytique présente dans beaucoup de tissus humains et animaux. Le traitement par le lysozyme provoque la lyse des bactéries dans un environnement dont la pression osmotique est faible. Si les bactéries traitées par le lysozyme sont conservées dans un milieu iso-osmotique, elles ne sont pas lysées mais elles deviennent sphériques. Elles prennent alors le nom de **sphéroplastes**.

La paroi des bactéries Gram positif est constituée de plusieurs couches de muréine; elle est si épaisse qu'elle empêche le passage de composés hydrophobes. Par ailleurs, les sucres et les acides aminés chargés rendent la muréine polaire et entourent les bactéries d'une couche hydrophile dense. C'est ainsi que beaucoup de bactéries Gram positif sont capables de résister à l'action de certains composés hydrophobes tels que les sels biliaires présents dans l'intestin. La capacité qu'ont les bactéries Gram positif de fixer le complexe violet de gentiane-iode semble être liée à la structure de la muréine de leur paroi.

La paroi des bactéries Gram positif contient d'autres polymères qui lui sont propres, par exemple les **acides teichoïques** qui sont des chaînes de ribitol ou de glycérol reliées par des ponts phosphodiesters (Fig. 3.5). Nous reparlerons

Tableau 3.2. Coloration de Gram

Coloration de Gram	Coloration de Ziehl
1. Coloration au cristal violet 2. Action du Lugol (Iodure de potassium) 3. Décoloration par l'alcool; seules les bactéries Gram positif gardent le colorant violet 4. Contre-coloration avec la safranine (ou la fucshine - NdT); les bactéries Gram négatif deviennent roses; les bactéries Gram positif restent violettes	1. Coloration avec de la fuschine phéniquée chauffée (rouge) 2. Décoloration avec de l'acide sulfurique et de l'alcool; seules les bactéries alcoolo-acido résistantes restent rouges 3. Contre-coloration au bleu de méthylène: les bactéries alcoolo-acido résistantes restent rouges; les autres deviennent bleues

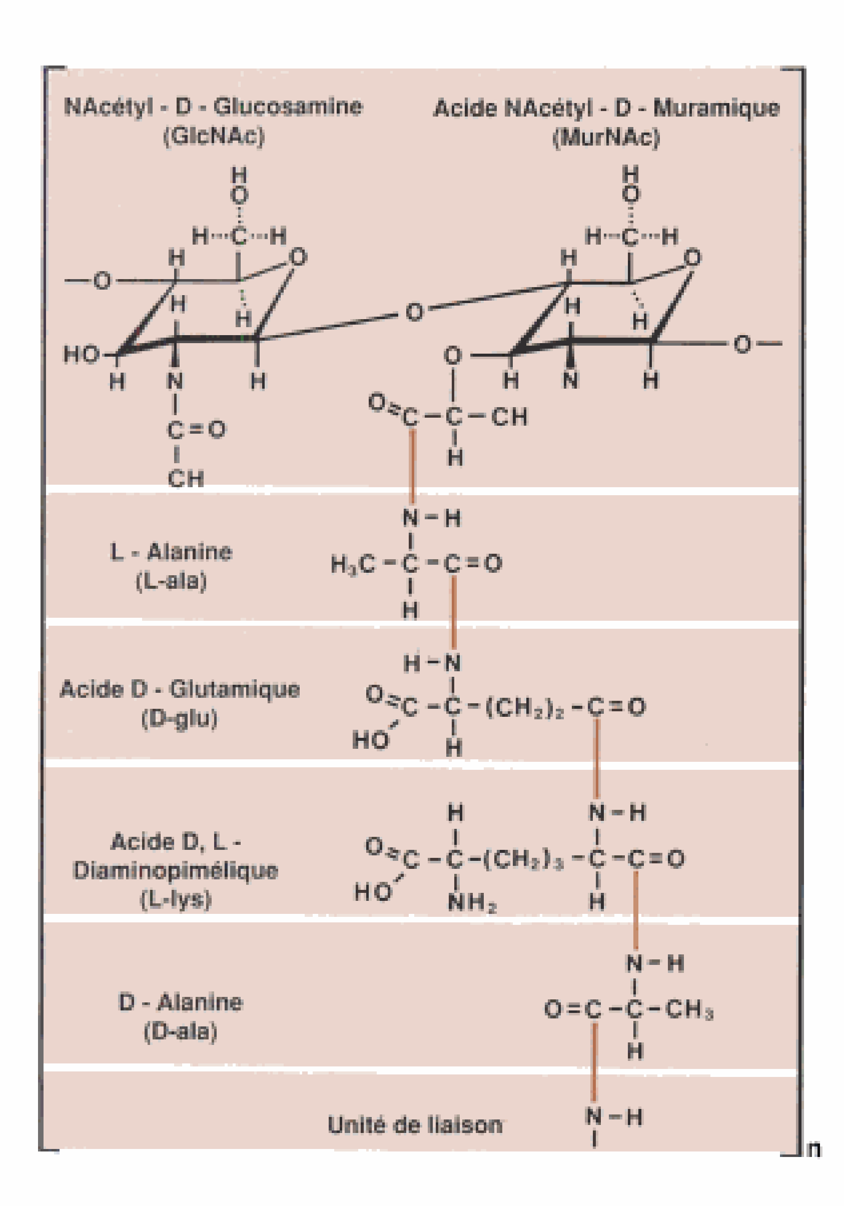


Figure 3.3. Structure de la muréine. Représentation de l'unité répétitive de base constituée par l'alternance de N acétylglucosamine (GlcNac) et d'acide muramique substitué (N acétylglucosamine relié à un O-lactyl ether et à un pentapeptide).

ultérieurement des acides teichoïques car ils semblent jouer un rôle dans la pathogénie de certaines bactéries.

Les bactéries Gram négatif

Les bactéries Gram négatif ont adopté une solution différente pour protèger leur membrane cytoplasmique. Ils fabriquent une structure particulière, la **membrane externe**, située à l'extérieur de la muréine (Fig. 3.2). La membrane externe est chimiquement distincte des autres membranes biologiques, ce qui lui confère la capacité de résister aux agents chimiques nocifs. C'est une structure à deux feuillets mais le feuillet externe contient un composant unique en plus des phospholipides: il s'agit du **lipopolysaccharide bactérien** ou **LPS**, molécule complexe rencontrée uniquement chez les bactéries Gram négatif.

Le lipopolysaccharide bactérien

Le LPS est constitué de trois parties (Fig. 3.6):

- La première partie est appelée **lipide A** et se rattache à la membrane externe au niveau du feuillet externe. Le lipide A est un glycolipide inhabituel

composé de disaccharides auxquels sont rattachées de courtes chaînes d'acides gras et des groupements phosphate.

- La deuxième partie est formée d'une courte série de sucres, le core, dont la structure est relativement constante parmi les bactéries Gram négatif et comprend deux sucres caractéristiques, le **kéto-déoxyoctanate** (KDO dans la Fig. 3.6) et un heptose.
- La troisième partie est une longue chaîne, pouvant contenir jusqu'à 40 sucres, appelée **antigène O** (Fig.3.6). Ces chaînes hydrophiles de sucres recouvrent la surface de la bactérie et excluent les composants hydrophobes. Leur importance peut être mise en évidence chez les mutants qui ne synthétisent pas d'antigène O ou ceux qui fabriquent de courtes chaînes de sucres; ils deviennent sensibles à des composants comme les sels biliaires ou les antibiotiques auxquels les souches sauvages sont résistantes.

Ainsi, l'exclusion des composants hydrophobes, chez les bactéries Gram négatif comme chez les bactéries Gram positif, repose sur la présence de ces polysaccharides au niveau de toute la surface de la bactérie. Ils présentent des différences de structure et d'organisation dans les deux groupes de bactéries. A cause de sa nature lipidique, on pourrait s'attendre à ce que la membrane externe exclut les composants hydrophiles également. Normalement, rien ne devrait traverser la membrane externe. En fait, les bactéries Gram négatif, semblent avoir créé un nouveau système de transport, différent de celui de la membrane cytoplasmique et compatible avec le rôle protecteur de la membrane externe. Il s'agit de canaux spéciaux qui permettent la diffusion passive de composés hydrophiles tels que des sucres, des acides aminés et certains ions. Ces canaux, ou porines, sont des molécules protéiques munies de trous. Leur diamètre étroit permet de laisser passer des composés de 600 à 700 daltons (Fig. 3.2) mais ne laisse pas passer les composés hydrophobes qui viennent au contact de la paroi polaire.

Certains composés hydrophiles, quelquefois indispensables à la survie de la bactérie, ont un diamètre supérieur au diamètre des porines. Ce sont par exemple la vitamine B12, certains sucres dont la taille dépasse celle de trisaccharides, ou du fer sous forme chélatée. De tels composés traversent la membrane externe grâce à des mécanismes de perméation spécifiques utilisant des protéines

GRAM +

[-GlcNAc-MurNAc-]n
[-GlcNAc-MurNAc-]n — L-ala — D-glu — L-lys-(gly)5- — D-ala
L-ala — D-glu — L-lys-(gly)5- — D-ala

GRAM −

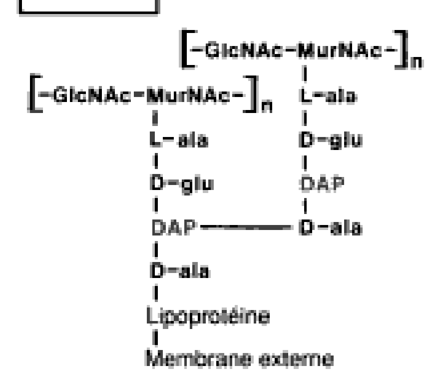


Figure 3.4. Structure typique de la muréine chez les bactéries Gram positif et Gram négatif. Chez les bactéries Gram positif, les chaînes peptidiques sont reliées entre elles par des ponts peptidiques qui unissent le groupement amine libre de la lysine et le groupement C-terminal de la D-ala. Chez les Gram négatif, le pont peptidique unit l'acide diaminopimélique (DAP) et la D-ala. D'autres résidus D-ala sont reliés à une lipoprotéine attachée à la membrane externe.

Muréine
CH_2OH — ROC — CH_2O — $P(=O)O^-$ — [OCH_2 — ROC — CH_2O — $P(=O)O^-$]n

Muréine
CH_2OH — HCO−ala — HCOH — HCO−glu — CH_2O — $P(=O)O^-$ — [CH_2OH — HCO−ala — HCOH — HCO−glu — CH_2O — $P(=O)O^-$]n

Figure 3.5. Structure des acides teichoïques. Les unités répétitrices de ribitol et de glycérol des acides teichoïques sont représentés. Les chaînes des bactéries Gram positif varient en longueur et en quantité.

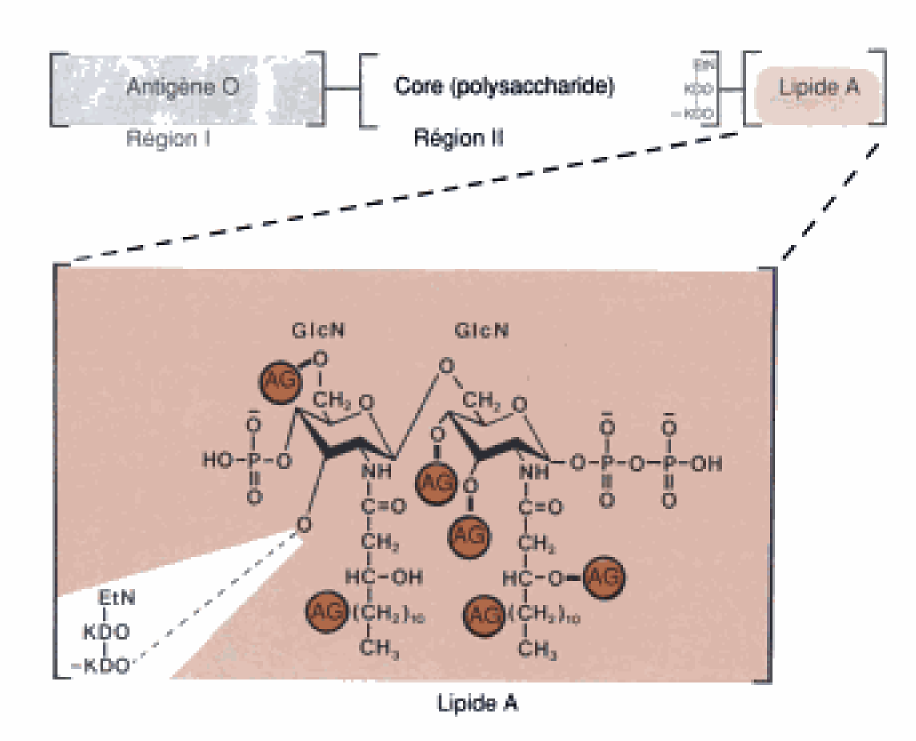


Figure 3.6. Structure du lipopolysaccharide. Chez les salmonelles, la région I est constituée de sucres caractéristiques. La région II peut varier, mais elle se termine toujours par un kéto deoxyoctonate (KDO); du L-arabinose, deux résidus aminoglucose substitués et un résidu éthanolamine (EtN). Les molécules d'acides gras (AG) attachées aux sucres varient d'un micro-organisme à l'autre, mais sont toujours à l'origine du caractère hydrophobe de la molécule.

spéciales pour transloquer chacun de ces composés. En résumé, la membrane externe permet le passage de petits composés hydrophiles, elle exclut les composés hydrophobes, petits ou gros, et permet la pénétration de molécules hydrophiles de taille supérieure grâce à des mécanismes de transport spécifiques.

Le système de double membrane des bactéries Gram négatif crée un compartiment appelé **espace périplasmique** ou **périplasme** autour de la membrane cytoplasmique (ou interne). Ce compartiment contient la couche de muréine ainsi qu'une solution ressemblant à un gel et qui est formée d'éléments facilitant la nutrition tels que des enzymes (phosphatases, nucléases, protéases, etc...) réduisant les grosses molécules imperméables en molécules plus « digestes ». De plus, le périplasme contient des **protéines de liaison** qui permettent d'absorber les sucres et les acides aminés du milieu. Il contient également des enzymes, les β-lactamases, qui inactivent les β-lactamines (pénicillines ou céphalosporines). Les bactéries Gram positif ne possèdent pas de compartiment périplasmique, mais elles sécrètent des enzymes similaires dans le milieu.

La membrane externe présente à la fois des avantages et des inconvénients pour les bactéries Gram négatif. Par exemple, certains bactériophages utilisent des protéines situées sur la membrane externe comme site d'attachement pour infecter les bactéries hôtes. Par ailleurs, la membrane externe confère une résistance considérable à de nombreux antibiotiques, notamment les pénicillines.

La solution adoptée par les bactéries Gram négatif, pour protéger la membrane cytoplasmique, a des conséquences biologiques inattendues. Le LPS de la membrane externe suscite de nombreuses réactions chez l'hôte. Le lipide A, par exemple, a de multiples activités biologiques. A part la fièvre, il peut provoquer une série d'évènements immunologiques et biochimiques qui aboutissent à la mobilisation des mécanismes de défense de l'hôte. A doses élevées, ce composé connu également sous le nom d'**endotoxine** peut causer un choc et même entraîner la mort (Chapitre 7). Comme l'indique son nom, l'antigène O est très antigénique De plus, il montre une grande variabilité au sein des bactéries Gram négatif.

Les bactéries acido-alcoolo-résistantes

Quelques autres bactéries, notamment le bacille de la tuberculose, ont développé une autre solution pour protéger la membrane cytoplasmique vis-à-vis des agressions de l'environnement. Leur paroi cellulaire contient de grandes quantités de cires, qui sont des longues chaînes d'hydrocarbures complexes porteurs de sucres et d'autres groupements modifiés. Avec une telle couche protectrice, ces micro-organismes sont imperméables à de nombreux produits chimiques nocifs, y compris les acides. Si on introduit un colorant dans ces bactéries, en les chauffant légèrement par exemple, il ne peut plus être retiré par de l'acide chlorhydrique dilué comme c'est le cas chez les autres bactéries. C'est la raison pour laquelle ces bactéries sont appelées bactéries acido-résistantes (Tableau 3.2) (NdT - acido-alcoolo -résistantes).

Le revêtement de cire constitue un réseau avec la muréine, les polysaccharides et les lipides. Il permet aux micro-organismes de résister à l'action nocive de nombreux produits chimiques. Il empêche également la destruction de la bactérie par les leucocytes. En revanche, ces micro-organismes poussent très lentement, probablement parce que les échanges nutritifs sont limités par la couche de cire. C'est le cas du bacille de la tuberculose qui ne se divise qu'une fois toutes les 24 heures.

MUREINE ET ANTIBIOTIQUES INHIBANT SA SYNTHESE

Le caractère unique de la muréine bactérienne en fait une cible naturelle pour les antibiotiques. Les médicaments qui bloquent sa synthèse provoquent la lyse et la mort des bactéries sensibles. Il n'est donc pas étonnant que quelques-uns des antibiotiques les plus efficaces cliniquement, les **pénicillines** et les **céphalosporines**, agissent par inhibition de la synthèse de muréine. Ils font sans aucun doute partie des antibiotiques les plus bactéricides et les moins toxiques pour l'homme. Les étapes essentielles de leur mode d'action sont représentées dans les Figures 3.7 et 3.8.

La muréine, comme beaucoup d'autres polysaccharides, est synthétisée à partir d'unités monomériques composées d'uridine diphosphate et, soit de N Acétyl-glucosamine (GlcNAc) soit d'acide N Acétyl muramique (MurNAc). Une chaîne peptidique est attachée à l'acide N Acétylmuramique (Fig. 3.3). Les unités monomériques sont synthétisées dans le cytoplasme et transferées de l'uridine diphosphate vers un **transporteur lipidique** de la membrane (Fig. 3.7). Il se forme des disaccharides qui se lient entre eux pour donner la chaîne de muréine. Cette étape est inhibée par la vancomycine. La régénération du transporteur lipidique est inhibée par un autre antibiotique, la **bacitracine**.

La réaction finale de la synthèse de muréine est la transpeptidation. Les longues chaînes disaccharidiques se lient pour former une structure en réseau bidimensionnelle (Fig. 3.8). Les chaînes sont reliées entre elles par un pont peptidique entre la D-alanine (D ala) d'une chaîne et l'extrémité N terminale libre d'une lysine ou d'un acide diaminopimélique (DAP) d'une autre chaîne. La liaison se fait avec la D-ala **subterminale**, la D-ala **terminale** étant éliminée au cours du processus. Il s'agit donc d'une véritable transpeptidation avec échange d'une liaison peptidique (celle reliant les deux D-ala) avec une autre liaison. La cyclosérine est un antibiotique qui inhibe la liaison des deux résidus D-ala et qui inhibe également l'enzyme transformant la L-ala en D-ala, constituant courant des protéines. Les acides aminés qui composent les peptides varient d'un micro-organisme à l'autre, mais la liaison D-ala-Lys ou D-ala-DAP est universelle. Cette réaction est inhibée par la plupart des pénicillines et par les céphalosporines.

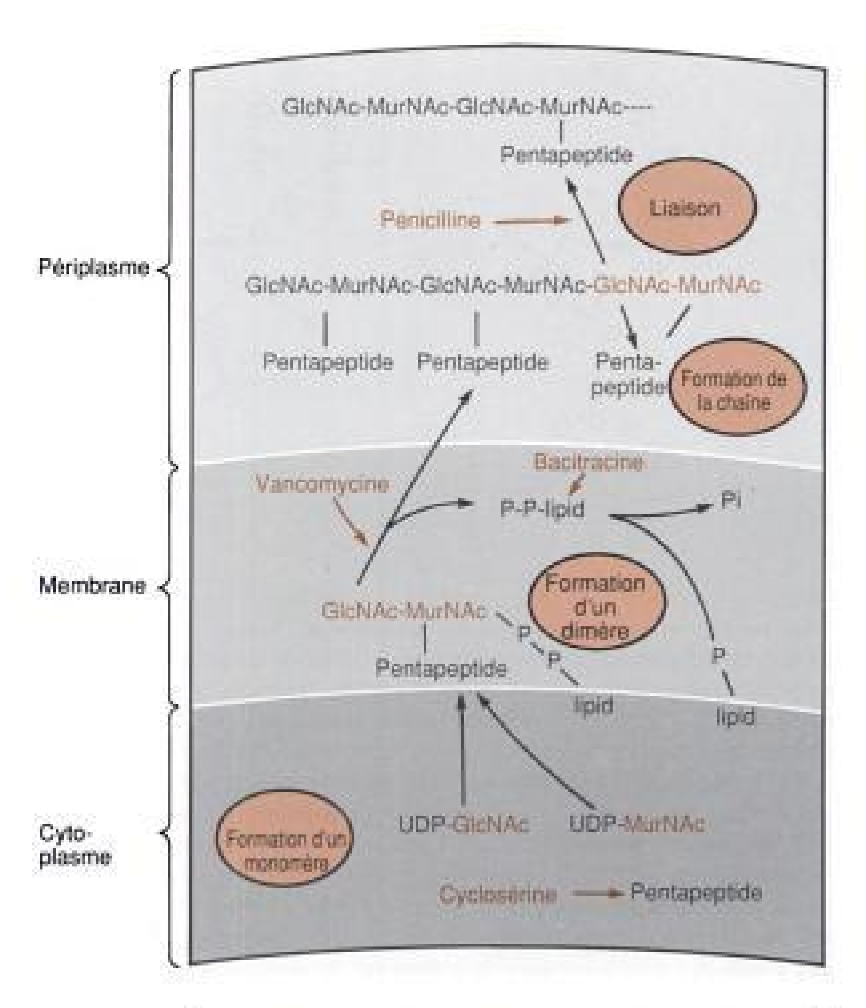


Figure 3.7. Biosynthèse de la muréine et site d'action de quelques antibiotiques. Sont représentées sur ce schéma les différentes étapes survenant dans le cytoplasme, au niveau de la membrane cytoplasmique, et à l'extérieur de la membrane (dans le périplasme des bactéries Gram négatif; au niveau de la muréine des bactéries Gram positif) ainsi que les points d'attaque de la cyclosérine, la bacitracine, la vancomycine, et la pénicilline.

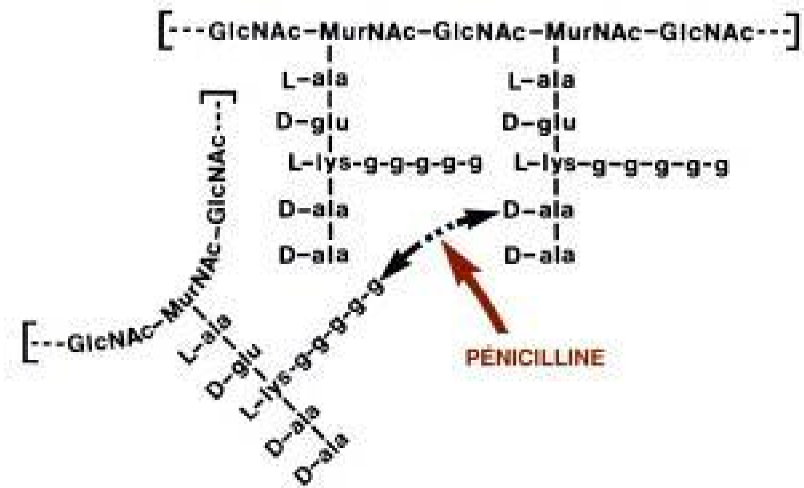


Figure 3.8. Formation des ponts peptidiques de la muréine et site d'action de la pénicilline. Chez les bactéries Gram positif, en général, il existe une liaison entre le dernier résidu glycine (g) d'une chaîne et l'avant-dernier résidu D-ala d'une autre chaîne (indiqué par une double flèche). C'est là qu'intervient la pénicilline.

L'inhibition de la transpeptidation par la pénicilline provient peut-être de la similarité stéréochimique qui existe entre la pénicilline et le dimère D-ala-D-ala (Fig. 3.8 et 3.9). En présence de l'antibiotique, la transpeptidase est induite en erreur; au lieu de synthétiser un complexe intermédiaire D-ala-enzyme, elle fabrique un complexe penicilloyl-enzyme qui est létal.

Les antibiotiques qui inhibent la synthèse de muréine détruisent presque toujours les bactéries en les lysant. Contrairement au lysozyme, ces antibiotiques n'affectent pas la muréine elle-même, mais ils agissent sur sa synthèse. En effet, les bactéries traitées par ces antibiotiques continuent à synthétiser leurs compo-

Figure 3.9. Représentation de l'analogie de structure de la pénicilline avec le squelette D-ala-D-ala. Les flèches montrent les liaisons qui sont rompues lors de l'attachement covalent de l'enzyme impliquée.

sants cytoplasmiques et à se développer. Le cytoplasme en croissance n'est plus maintenu par un sac de muréine convenablement élaboré, avec pour conséquence, la libération du contenu cellulaire et la lyse de la bactérie. Les bactéries qui ne sont pas en phase de croissance ne sont pas lysées par la pénicilline. Il est intéressant de s'interroger sur l'intérêt de donner à un patient un antibiotique inhibant la croissance cellulaire en association avec de la pénicilline.

Les pénicillines et les céphalosporines ont une propriété particulière, elles se lient de façon covalente à certaines protéines de la membrane cytoplasmique, les **protéines liant la pénicilline** (PLP). Ces antibiotiques sont spécialement visés car ils possèdent un cycle β-lactame qui peut être facilement hydrolysé. Chaque espèce de bactérie possède des PLP caractéristiques, chacune d'entre elles ayant une affinité particulière pour une pénicilline donnée. On pense que ces protéines sont impliquées dans la synthèse de la muréine. Au moins trois types de PLP ont été décrites; l'une d'entre elles semble particulièrement impliquée dans les réactions générales de synthèse de la muréine, à différents endroits de la paroi de la bactérie. Une autre de ces PLP semble intervenir dans la synthèse de muréine au niveau de la membrane séparant deux bactéries-filles (septum). La troisième PLP semble agir au moment critique où la muréine nouvellement synthétisée va donner sa forme à la bactérie. La distinction fonctionnelle qui existe entre ces PLP a été mise en évidence grâce à une pénicilline, le **mécillinam** qui ne se lie qu'à l'une de ces PLP (Fig. 3.10). Le mécillinam ne bloque qu'une partie des liaisons de la muréine, et provoque une déformation au niveau de la paroi d'*E. coli*. Cela aboutit à la formation de grandes cellules, instables, sphériques qui se lysent lentement. Chez les mutants résistants au mécillinam, cette PLP particulière est modifiée et ne se lie plus aux β-lactamines. Ces mutants restent sensibles aux pénicillines qui se lient à d'autres PLP.

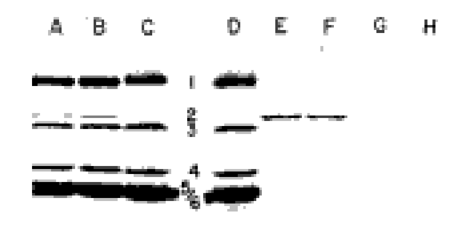


Figure 3.10. Attachement de la pénicilline aux protéines de membrane (PLP) de souches d'*E. coli* sauvages et de souches d'*E. coli* résistantes au mécillinam. La pénicilline radioactive se lie à plusieurs protéines. Chez les mutants résistants, la seule protéine à laquelle se lie le mécillinam est absente. On utilise de la benzylpénicilline (A-D) ou du mécillinam (E-H) marqués au carbone 14 qui vont se fixer au niveau de la paroi des bactéries. Puis les membranes sont solubilisées dans du détergent et les protéines radioactives sont séparées par electrophorèse et détectées par autoradiographie. La benzylpénicilline se lie à six PLP chez les souches de type sauvage (A-B) et à cinq PLP chez les mutants; le mécillinam ne se lie qu'à une PLP chez les souches de type sauvage (E- F) et à aucune chez les mutants (G-H).

Le concept simple selon lequel les bactéries se lysent parce que leur contenu est trop important par rapport à la capacité de leurs enveloppes, doit être nuancé. D'abord, dans les cultures traitées avec de la pénicilline, il y a habituellement un petit nombre de bactéries «persistantes » qui arrêtent de pousser mais qui ne se lysent pas. Deuxièmement, pour certaines bactéries, la pénicilline est bactériostatique, elle n'est pas bactéricide. Ces bactéries sont dites «tolérantes ». Les microorganismes tolérants sont déficients en autolysine. Cette enzyme est utilisée par les bactéries pour rompre certains ponts peptidiques de la muréine au niveau de la membrane située entre deux cellules-filles se séparant lors de la mitose. Normalement l'activité de l'autolysine est très contrôlée. Le traitement à la pénicilline peut augmenter cette activité. Le rôle de l'autolysine dans la lyse induite par la pénicilline est bien illustré par le cas des pneumocoques qui sont extraordinairement sensibles à la lyse. Des mutants défectifs en autolysine sont

retrouvés parmi les bactéries résistantes à la pénicilline; ils sont difficilement lysés, même en présence de détergents puissants. Plutôt qu'un éclatement spontané, la lyse implique des étapes actives d'auto-destruction.

Il existe quelques cas où la muréine n'est pas indispensable pour maintenir l'intégrité cellulaire de la bactérie. Les mycoplasmes n'ont pas de muréine et ne sont donc pas rigides. Leur forme n'est presque pas définie. Comme on peut s'y attendre, ils sont résistants à la pénicilline. *Mycoplasma pneumoniae*, qui est à l'origine d'infections respiratoires, contient des stérols dans sa membrane, ce qui est rare chez les procaryotes. Il est étonnant de voir comment les mycoplasmes arrivent à survivre sans paroi rigide. Bien que ces micro-organismes soient assez difficiles à faire pousser en culture, leur présence est banale chez l'homme et dans l'environnement. D'autres bactéries sont également dépourvues de muréine, citons un groupe de bactéries connu sous le nom d'Archaebactéries. Ainsi donc, il existe des bactéries qui arrivent à préserver leur intégrité cellulaire par des moyens encore méconnus.

LA MEMBRANE CYTOPLASMIQUE

La membrane cytoplasmique des bactéries est le siège d'une activité intense. Elle assure des fonctions qui, chez les procaryotes, sont réparties entre la membrane plasmique et les organites intracellulaires. Son rôle le plus important est de puiser des substances à partir du milieu. Il s'agit en général de composants de faible poids moléculaire et très rarement de macromolécules et de phosphoesters. Ces composés sont généralement hydrolysés par des enzymes au niveau du périplasme ou du milieu environnant, et les produits de dégradation (peptides, oligosaccharides, nucléosides, phosphate, etc...), sont alors transportés à travers la membrane cytoplasmique.

La membrane cytoplasmique contient des transporteurs protéiques spécifiques appelés perméases qui facilitent l'entrée de la plupart des métabolites. Dans certains cas, le transporteur a un rôle de répartition des métabolites entre l'intérieur et l'extérieur de la bactérie (Fig. 3.11). Cependant, dans la plupart des cas, ce passage de métabolites par l'intermédiaire d'un transporteur nécessite une consommation d'énergie. Cela aboutit à une concentration intracellulaire de certaines substances 100.000 fois supérieure à la concentration de ces substances dans le milieu extérieur.

Transport à travers la membrane cytoplasmique

Les trois principales méthodes de transport sont illustrées dans la Figure 3.11.

1. La diffusion médiée par un transporteur. Il s'agit du transport d'une substance à travers la membrane grâce à un gradient de concentration. Prenons le cas du glycérol: il est phosphorylé en glycérol-3-phosphate, ce qui entraîne une baisse de sa concentration à l'intérieur de la bactérie. Du glycérol est alors capté à partir du milieu extérieur pour rétablir l'équilibre entre milieu intérieur et milieu extérieur. C'est donc la diminution de la concentration de glycérol intracellulaire qui provoque son transfert du milieu extérieur vers la bactérie.
2. Le transport lié à la phosphorylation. Ce mécanisme énergie-dépendant est utilisé pour le transport de certains sucres. Les substances ainsi transportées sont chimiquement modifiées par ce mécanisme, d'où le nom de **translocation de groupe** utilisé pour désigner ce moyen de transport. L'exemple du glucose est montré dans la Figure 3.11. Le sucre se lie à un transporteur spécifique de la membrane (« enzyme 2 »). Le complexe glucose-enzyme 2 interagit avec le complexe enzyme 3-phosphate pour donner le glucose-6-phosphate, qui peut être métabolisé ultérieurement (Fig. 3.11).

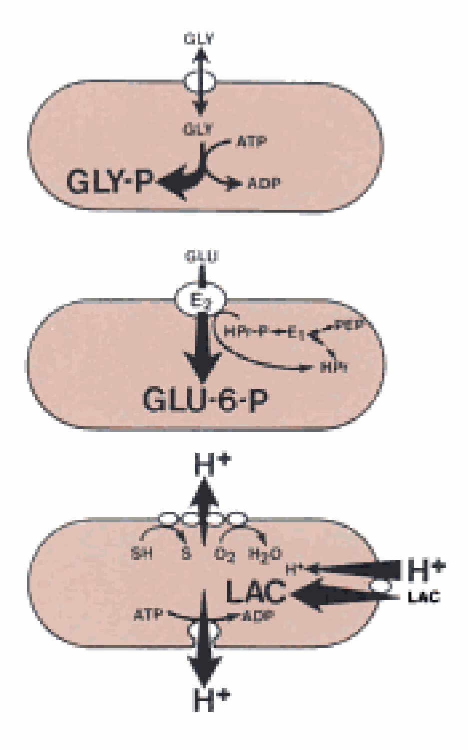


Figure 3.11. Modèles de transport. Il existe trois types de transport chez *E. coli*: la diffusion facilitée; la translocation de groupe; le transport actif utilisant la perméase Lac.

3. Le **transport actif**. Dans le transport actif, l'énergie est utilisée pour accumuler du substrat. Prenons l'exemple du lactose, il s'accumule à l'intérieur de la cellule, ce qui rend impossible, énergétiquement, le transport d'autres molécules. Pour le transport de ce lactose, les cellules utilisent l'énergie d'un gradient de protons électrochimique, la **force protomotrice**. C'est l'oxydation de métabolites intermédiaires tels que le NADH ou l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) qui provoque la sortie des protons hors de la cellule (Fig. 3.11). Ainsi, le lactose est accumulé dans la cellule grâce au couplage d'un mécanisme de transport **énergétiquement défavorable** (l'entrée du lactose) et d'un mécanisme de transport **énergétiquement favorable** (la pénétration de protons dans le cytoplasme relativement alcalin de la cellule). Ce genre de transport peut donc avoir lieu grâce à la pénétration simultanée de protons H+ et de sucre.

Chaque type de système de transport fait intervenir des protéines spécifiques. Certaines d'entre elles agissent en modifiant ou en concentrant les substrats contenus dans l'espace périplasmique des bactéries Gram négatif. Ces **protéines de liaison** sont spécifiques de sucres, de nucléotides, etc... L'espace périplasmique contient aussi des nucléosidases, des nucléases, des peptidases, des protéases, et d'autres enzymes hydrolytiques. En fait, le mécanisme de transport est basé sur l'action de transporteurs liés à la membrane, les **perméases**, qui interviennent dans les trois types de transport mentionnés ci-dessus. On ne sait pas exactement comment les perméases agissent en présence de ce gradient de protons, mais on sait qu'elles ont un comportement différent en fonction de leur localisation. Les perméases situées à l'extérieur de la membrane cytoplasmique ont une forte affinité pour les substrats, contrairement à celles qui se trouvent à l'intérieur de la membrane cytoplasmique. Quel que soit leur mode de fonctionnement, elles sont essentielles pour le transport. Par exemple, dans le cas du lactose qui est le système le mieux étudié, les bactéries ayant une perméase non fonctionnelle sont imperméables aux sucres, même si elles sont plongées dans un sirop!

Les différents mécanismes de transport que nous avons énumérés sont utilisés de façon variable par les bactéries. En général, peu de substrats parviennent à s'équilibrer, de part et d'autre des membranes, sans consommer d'énergie. Parmi les mécanismes nécessitant de l'énergie, le mécanisme de translocation est plus ou moins utilisé selon les bactéries; *E. coli*, par exemple, transporte de nombreux sucres de cette façon, alors que les bactéries aérobies strictes l'utilisent très peu. En fait, c'est le transport actif qui est le plus utilisé chez les bactéries, spécialement lorsque les nutriments doivent être très concentrés afin d'assurer une croissance bactérienne optimale

La captation du fer

La captation du fer est un mécanisme important. Le fer n'est pas disponible à l'état libre dans le sang et dans de nombreux tissus car il est lié à des protéines telles que la transferrine ou la céruléoplasmine, pourtant il est essentiel à la croissance bactérienne. De nombreuses bactéries se développant chez l'homme mettent en oeuvre des mécanismes ingénieux pour obtenir des quantités élevées de fer, indispensable à leur croissance. Elles excrètent des substances ayant une grande affinité pour le fer, appelées sidérophores, qui vont le chélater. Chaque micro-organisme peut fabriquer sa propre forme de fer complexé; de plus, chaque complexe est suffisamment unique pour que les autres micro-organismes ne puissent pas le capter. Ainsi, en réponse à cette compétition pour le fer, les bactéries produisent de multiples sidérophores et systèmes de captation; certaines peuvent même, à nos dépends, capter le fer qui est lié à la transferrine.

Autres fonctions de la membrane bactérienne

La membrane cytoplasmique des bactéries est aussi le siège des cytochromes et du métabolisme oxydatif. Elle assure le même rôle que les mitochondries chez les eucaryotes et intervient aussi dans la mitose. L'ADN bactérien est relié à la membrane cellulaire, chaque molécule nouvellement répliquée étant attachée de part et d'autre du septum élaboré lors de la division cellulaire. Lorsque la bactérie se divise, chaque moitié reçoit un brin de chromosome-fils.

Dans la membrane cytoplasmique, se trouvent aussi les protéines naissantes destinées soit à être sécrétées, soit à être incorporées dans la membrane elle-même. Certaines bactéries sécrètent jusqu'à 10% des protéines qu'elles fabriquent, y compris les toxines et les facteurs de virulence. Les chaînes peptidiques naissantes, qui contiennent des séquences signal hydrophobes au niveau des extrémités N-terminales, sont transloquées à partir des ribosomes à travers la membrane cytoplasmique, par un mécanisme énergie-dépendant. Les protéines qui doivent être sécrétées sont libérées dans l'environnement alors que celles qui doivent faire partie de la membrane sont retenues à l'intérieur de celle-ci.

Certaines bactéries ont la capacité exceptionnelle de capter d'énormes molécules d'ADN. Le phénomène à tout d'abord été mis en évidence par transformation génétique des pneumocoques, mais il survient aussi chez d'autres espèces de bactéries. Certaines d'entre elles, comme *E. coli*, ont besoin d'ions calcium pour capter de l'ADN. On sait très peu de choses quand à ce mécanisme de captation d'ADN par les bactéries mais il semble que, comme le transport actif, il dépende d'une force protomotrice.

En dépit de la diversité et de l'étendue de ses fonctions, la membrane cytoplasmique des bactéries est rarement le site d'action des antibiotiques habituels (Chapitre 3). Cela est peut-être lié à la ressemblance structurale existant entre cette membrane et les membranes des eucaryotes.

ADN ET MÉCANISMES CHROMOSOMIQUES

Le génome bactérien est constitué d'un seul chromosome circulaire formé de deux brins d'ADN. En dépit de son importance, il n'intervient que dans 2% du poids sec de la bactérie. Le chromosome d'*E. coli* a un poids moléculaire d'environ $3x10^9$ daltons, soit environ 5 millions de paires de bases, codant pour environ 2000 à 3000 gènes dont la moitié a été identifiée. La description complète du génome d'*E. coli* (c'est-à-dire le séquençage total de l'ADN) sera effectuée d'ici quelques années seulement, ce qui en fera la bactérie la mieux étudiée génétiquement de tous les organismes vivants.

Les bactéries doivent résoudre un problème topologique important pour organiser leur ADN, étant donné la longueur et la finesse de la molécule. Si on la déroulait, elle mesurerait environ 1000 fois la longueur de la bactérie. Si la bactérie devait être représentée à l'échelle humaine, son ADN mesurerait plus d'un kilomètre de long. L'ADN est enroulé en une structure centrale, irrégulière appelée nucléoïde. Son état physique est inconnu et quelque peu mystérieux, car dans un tube à essai, une solution 100 fois plus diluée est un gel! Tout ce que l'on sait de l'état physique de l'ADN, c'est qu'il est enroulé en une superhélice (analogue au fil du téléphone) et que cette condition est indispensable à son organisation, à sa réplication et à la transcription d'un certain nombre de ses gènes. On pense que l'effet de super-enroulement est obtenu par l'action équilibrée de deux topoisomérases. L'une de ces enzymes, l'**ADN gyrase**, introduit des super-enroulements dans l'ADN circulaire, action contrebalancée par une seconde enzyme, la **topoisomérase I**, qui relâche les super-enroulements en coupant l'ADN pour le réduire à l'état simple brin.

Comme toutes les synthèses macromoléculaires, la réplication de l'ADN comporte trois étapes: l'initiation, l'élongation, et la terminaison. La réplication est bidirectionnelle, c'est-à-dire que la synthèse d'ADN commence à un endroit

précis du chromosome, **l'origine de réplication**, et qu'elle se déroule à partir de ce point dans deux directions opposées. Les deux polymérases en action se rencontrent à mi-chemin, sur le chromosome. Pour se répliquer, l'hélice d'ADN d'*E. coli* doit se dérouler et opérer une torsion de l'ordre de 6000 tours / mn. On peut se demander comment cela est possible, sans étranglement, vu l'enroulement serré du noyau.

La durée de la réplication du chromosome est un phénomène hautement régulé qui est couplé avec la croissance et la division cellulaire. A une température donnée, la vitesse d'action de l'ADN polymérase est indépendante du temps de croissance cellulaire. Par exemple, chez *E. coli*, la réplication de l'ADN dure 40 minutes, que les bactéries poussent lentement ou rapidement. Dans les cellules qui poussent lentement, c'est-à-dire celles qui se divisent toutes les 100 minutes, il y a un tour de synthèse dans chaque cycle de division, et aucun ADN n'est synthétisé pendant les 60 minutes restantes. Dans les cellules qui se divisent très rapidement (par exemple toutes les 20 minutes), l'initiation des tours de réplication est organisée pour produire de nouveaux chromosomes aussi souvent que la cellule se divise (Fig. 3.12). Etant donné que chaque brin d'ADN a besoin de 40 minutes pour être synthétisé, la réplication recommencera bien avant que la synthèse d'ADN ne soit achevée. Ainsi, la réplication chromosomique des bactéries est-elle régulée par la fréquence avec laquelle la synthèse de l'ADN est initiée.

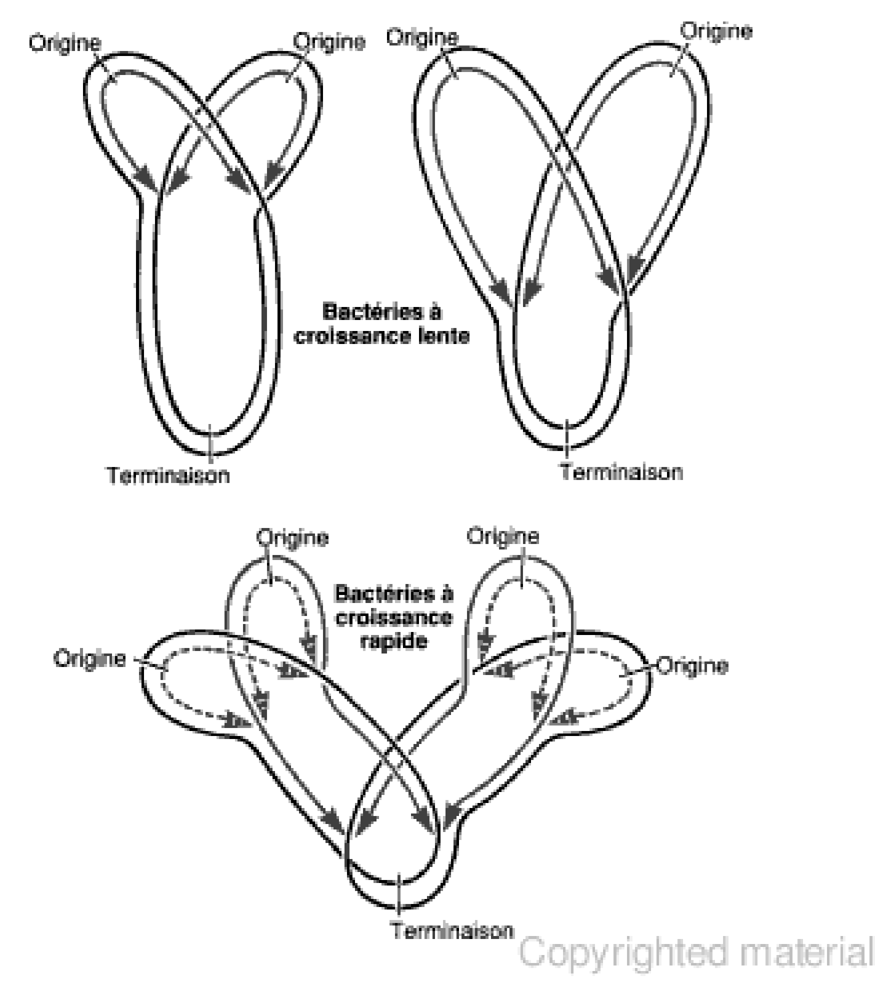


Figure 3.12. Replication de l'ADN dans les souches d'*E. coli* à croissance lente et les souches d'*E. coli* à croissance rapide. La réplication commence à un site spécifique, l'origine, et s'effectue dans deux directions opposées vers le point terminal. Le processus dure environ 40 minutes à 37°C. Dans une culture doublant toutes les 20 minutes, cela nécessite que le processus débute toutes les 20 minutes, c'est-à-dire avant que le tour précédent de réplication ne soit achevé. Dans de telles cultures, l'ADN forme de multiples boucles de réplication.

Comment les antibiotiques inhibent-ils le métabolisme de l'ADN?

La plupart des inhibiteurs de la réplication de l'ADN se lient à l'ADN et sont trop toxiques pour être utilisés en clinique. Le **métronidazole** constitue une exception intéressante; en effet, c'est une substance inactive et certaines bactéries sont capables de la modifier par réduction d'un groupement nitro pour donner une forme active. La réduction complète au stade amino rend la molécule à nouveau inactive. Les bactéries anaérobies opèrent la réduction partielle du médicament, alors que ce n'est pas le cas des cellules du corps humain ou des bactéries aérobies

Le métronidazole partiellement réduit est incorporé dans l'ADN de la bactérie. C'est un exemple de synthèse létale car les molécules d'ADN qui contiennent du métronidazole sont instables. Il en résulte que le métronidazole et les médicaments apparentés sont particulièrement efficaces contre les anaérobies et contre les amibes qui poussent aussi en anaérobiose. Ces médicaments, cependant, présentent un inconvénient; en effet, la réduction partielle a aussi lieu, à un moindre niveau, dans les tissus normaux, ce qui peut provoquer une mutagenèse et peut-être même une carcinogenèse.

D'autres inhibiteurs de l'ADN agissent sélectivement en se liant à des enzymes spécifiques. L'**acide nalidixique**, par exemple, inhibe l'ADN gyrase et il est bactéricide. On ne sait pas s'il se lie à l'enzyme homologue du corps humain, in vivo, mais il est relativement peu toxique. Enfin, il existe une autre classe d'antibiotiques, les **quinolones**, qui interfèrent avec l'ADN gyrase.

EXPRESSION DES GÈNES: ORIGINALITÉ DE L'ARN POLYMÉRASE ET DES RIBOSOMES DES PROCARYOTES

Le cytoplasme bactérien est composé de nombreuses protéines (jusqu'à 40% du poids sec, avec environ un million de molécules par cellule) et d'ARN (jusqu'à 35% du poids sec dans les cellules qui poussent rapidement). Les ribosomes bactériens ont des sous-unités plus petites (30*S* et 50*S* contre 40*S* et 60*S*) et des molécules d'ARN également plus petites que celles que l'on trouve chez les eucaryotes. Les ARN ribosomaux des bactéries ont des coefficients de sédimentation de 16S et de 23S, et ils se combinent respectivement avec 21 et 35 différentes protéines pour constituer les sous-unités ribosomales. Ces dernières se regroupent pour former des ribosomes 70*S* qui se déplacent le long de l'ARNm pour synthétiser des protéines.

Les bactéries qui poussent rapidement ont un tel besoin en protéines que la synthèse protéique constitue leur principale activité. Une grande partie de leur énergie et de leurs éléments de construction métaboliques, est consacrée à l'assemblage de la machinerie qui synthétise les protéines, y compris les ribosomes et l'ARN polymérase. La quantité d'ARN synthétisée est proportionnelle au nombre de molécules d'ARN polymérase engagées dans le processus de transcription. De la même façon, la quantité de protéines synthétisées est proportionnelle à la concentration cellulaire des ribosomes. Cela implique que le taux de polymérisation des chaînes d'ARN simple brin, ou des protéines, reste constant quelle que soit la vitesse de croissance des cellules. Il faut noter que cela est vrai aussi pour la réplication de l'ADN (cf. ci-dessus). Ainsi, la synthèse des macromolécules les plus importantes des bactéries est **régulée par la fréquence avec laquelle chaque chaîne est initiée** et **non** par la modification du taux de synthèse de chaque molécule (la vitesse d'élongation de la chaîne).

Les cellules qui poussent rapidement, accroissent la fréquence de l'initiation de l'ARN ou de la synthèse des protéines par un mécanisme analogue à celui utilisé pour générer des chromosomes à une fréquence supérieure à 40 minutes: pendant qu'une molécule d'ARN polymérase se déplace à partir d'un point de départ situé sur l'ADN, une autre molécule peut s'engager, de manière à ce qu'un gène unique puisse être transcrit en plusieurs molécules d'ARN. De la même

façon, un seul ARNm peut être traduit par plusieurs ribosomes simultanément, créant une structure appelée polyribosome ou polysome.

Antibiotiques qui inhibent la transcription et la traduction

Les antibiotiques peuvent agir sélectivement au niveau de l'initiation ou de l'élongation de la synthèse macromoléculaire. La **rifampicine**, par exemple, inhibiteur puissant de la transcription bactérienne, agit au niveau de l'étape d'initiation. Ce médicament se lie fortement aux molécules d'ARN polymérase qui flottent librement dans le cytoplasme, mais il se lie beaucoup moins aux molécules de polymérase qui sont liées à l'ADN. En conséquence, une polymérase liée à l'ADN, ayant commencé à synthétiser de l'ARN, ne sera pas inactivée par la rifampicine jusqu'à ce qu'elle achève son tour de synthèse d'ARN et qu'elle se détache de l'ADN. La rifampicine est utilisée en clinique, surtout dans le traitement de la tuberculose et de la lèpre; elle a l'avantage d'être peu toxique. Sa faible toxicité s'explique par le fait qu'elle ne se lie pas aux ARN polymérases des cellules de mammifères.

Les antibiotiques les plus utilisés en clinique, mis à part les β-lactamines, sont ceux qui inhibent la synthèse protéique. Certains d'entre eux fonctionnent en se liant aux ribosomes, soit à la grosse sous-unité, soit à la petite (Tableau 3.3). Les

Tableau 3.3. Les antibiotiques - Mécanisme d'action des agents antimicrobiens les plus souvent utilisés

β-lactamines - Inhibiteurs de la synthèse de muréine	
Pénicillines et céphalosporines	Interfèrent avec la synthèse de la paroi par action sur les protéines qui lient la pénicilline; autolyse
Polyènes - Inhibiteurs des fonctions de la membrane	
Amphotéricine B	Se lient aux stérols de la membrane des cellules eucaryotes, entraînant une brèche au niveau de la membrane, et à fortes doses, une lyse
Sulfamides - Antagonistes des folates	
Sulfanilamide	Inhibiteur compétitif de la synthèse de déhydroptéro-ate; bloque la synthèse de tétrahydrofolate, et les voies du métabolisme lié à la cellule
Aminosides - Inhibiteurs de la synthèse protéique	
Streptomycine Kanamycine Neomycine Gentamycine Amikacine Tobramycine	Se lie à la sous-unité 30S du ribosome; provoque des erreurs de lecture au niveau de la traduction et inhibe l'élongation de la chaîne protéique; tue les bactéries en bloquant l'initiation de la synthèse protéique
Inhibiteurs de la synthèse d'autres protéines	
Chloramphénicol Erythromycine Lincomycine	Se lie à la sous-unité 50S du ribosome; inhibe la synthèse protéique au niveau de l'étape d'élongation de la chaîne
Acide fusidique	Bloque la synthèse protéique par interaction avec le facteur soluble d'élongation G (facteur de transloca-tion)
Inhibiteurs de la synthèse d'ARN	
Rifampicine	Se lie à l'ARN polymérase bactérienne et bloque la transcription (synthèse d'ARN) à l'étape d'initiation de la synthèse protéique
Inhibiteurs de la synthèse d'ADN	
Nitrofuranes Métronidazole	Des groupements nitro partiellement réduits se greffent sur L'ADN ce qui entraîne une rupture létale de l'ADN
Acide nalidixique Novobiocine Ciprofloxacine et autres quinolones	Interfère avec la réplication de l'ADN en inhibant l'action de l'ADN gyrase
Sels de mercure, composés organomercuriels	Inhibe la synthèse protéique par interaction avec les groupements sulfhydryl

bactéries constituent une cible de choix car le ribosome des procaryotes est différent du ribosome des eucaryotes. Parmi les antibiotiques actifs sur le ribosome, on peut citer le **chloramphénicol**, la **lincomycine**, et l'**érythromycine** qui bloquent la formation de ponts peptidiques en se liant sur ou à côté du site de liaison de l'aminoacyl-ARNt, au niveau de la grosse sous-unité du ribosome. Au bout d'un moment, le peptidyl-ARNt est libéré et hydrolysé. Les sous-unités ribosomales sont alors libérées de l'ARNm et sont libres de rejoindre d'autres molécules d'ARNm pour démarrer un autre cycle abortif. Ceci conduit à une version tronquée du cycle ribosomal (Fig. 3.13). Il résulte de tout cela que lorsque ces antibiotiques sont retirés du milieu, de nombreux ribosomes sont présents à l'état libre et sont prêts à assurer une synthèse protéique normale. Cela explique pourquoi l'action de ces antibiotiques est réversible et pourquoi ils sont bactériostatiques et non bactéricides. Il faut noter que cela ne diminue pas forcément leur utilité. Lorsque les bactéries sont tenues en échec par les médicaments bactériostatiques, elles sont habituellement éliminées des tissus par les mécanismes de défense de l'organisme.

Un autre famille d'antibiotiques inhibant la synthèse protéique, les **aminosides**, constitue un groupe d'antibiotiques bactéricides. La façon dont ils tuent les bactéries n'est pas très claire, mais on sait que les aminosides, tels que la streptomycine, la kanamycine, et la néomycine, sont captés par les bactéries et se lient à la sous-unité 30S du ribosome qui est leur site d'action spécifique. En effet, la mutation d'un seul acide-aminé au niveau de la sous-unité 30S du ribosome induit une résistance aux aminosides. La liaison des aminosides a de nombreux effets sur la fonction des ribosomes, par exemple le renforcement de la liaison entre la sous-unité 30S et la sous-unité 50S ou bien encore l'inhibition de l'élongation des chaînes peptidiques. Ce groupe d'antibiotiques a également une action très caractéristique, c'est l'accumulation de sous-unités ribosomales 70S au lieu de sous-unités 30S et 50S. Cela coïncide avec la mort cellulaire. L'accumulation d'unités ribosomales 70S résulte de tentatives avortées pour initier la synthèse protéique. Ces unités ne permettent pas d'aboutir à une synthèse protéique normale. Cependant, elles se lient à l'ARNm et bloquent ainsi la fonction des ribosomes qui ne sont pas encore en contact avec l'antibiotique. L'inhibition de la synthèse protéique par les aminosides est apparemment irréversible car, une fois l'antibiotique capté, il ne peut être éliminé de la bactérie. Ainsi, les bactéries traitées par ces antibiotiques ne peuvent récupérer, ce qui est une explication probable de leur effet bactéricide.

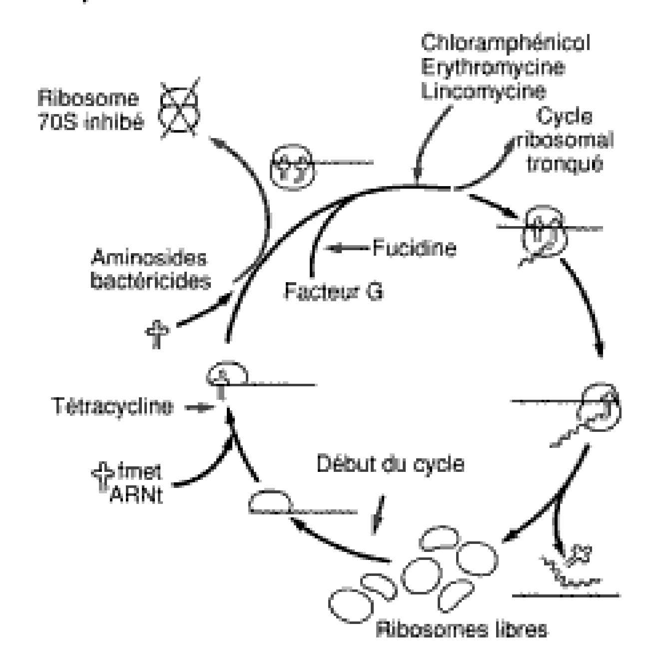


Figure 3.13. Blocage du cycle ribosomal par les antibiotiques. Rappel du cycle normal des sous-unités 30S et 50S; Sont indiqués aussi, l'assemblage d'un complexe d'initiation 70S, l'élongation de la chaîne polypeptidique à mesure que le ribosome avance sur l'ARNm, et la libération de tous les composés quand le polypeptide est synthétisé. Les sites de blocage des antibiotiques sont spécifiés: la tétracycline inhibe l'attachement de l'aminoacyl ARNt; les aminosides provoquent la formation de complexes d'initiation aberrants; la fucidine bloque la translocation par le facteur d'élongation G; d'autres antibiotiques bloquent l'élongation, entraînant une dissociation prématurée du complexe actif.

CAPSULES, FLAGELLES ET PILI: COMMENT LA BACTÉRIE S'ADAPTE-T-ELLE À CERTAINS ENVIRONNEMENTS

La paroi et les membranes ne sont pas les seuls éléments importants dans la morphologie bactérienne. Certaines bactéries possèdent également d'autres structures extérieures, telles que la capsule, les flagelles, et les pili qui leur sont nécessaires dans certaines circonstances de leur développement. La **capsule** est un revêtement externe muqueux qui, dans les conditions de laboratoire, n'est pas indispensable, les bactéries pouvant se développer sans elle. Les capsules sont des polysaccharides de haut poids moléculaire qui rendent la bactérie « glissante » et difficile à phagocyter par les leucocytes. Les pneumocoques, les méningocoques et d'autres bactéries qui sont susceptibles de rencontrer des phagocytes au cours de leur cycle d'infectivité sont bien sûr encapsulés. Au laboratoire, les colonies de bactéries encapsulées apparaissent visqueuses et brillantes sur boîte de gélose. Les colonies de bactéries non capsulées sont en général plus petites et mates.

Deux sortes d'appendices sont visibles à la surface des bactéries: les **flagelles** et les **pili** (ou **fimbriae**) (Fig. 3.14). Les flagelles sont des filaments longs et en forme d'hélice qui rendent la bactérie mobile, ce qui favorise probablement sa diffusion dans l'environnement et chez l'hôte. Selon les espèces, les bactéries peuvent être munies d'un seul ou de plusieurs flagelles (Fig. 3.15). Chez certaines bactéries, les flagelles se trouvent à l'extrémité de la cellule (mobilité polaire), chez d'autres, ils sont répartis au hasard tout autour de la bactérie (mobilité péritriche). Cette distinction est très utile en taxonomie et dans le diagnostic microbiologique. Les pili sont impliqués dans l'attachement des bactéries aux cellules et aux autres surfaces (cf. ci-dessous).

Chimiotactisme bactérien

Grâce aux flagelles, les bactéries se déplacent en réponse au chimiotactisme de certaines substances, vers ces dernières si elles les attirent, ou en sens inverse si elles les repoussent. Le mécanisme du chimiotactisme est très sophistiqué: les flagelles tournent sur eux-même autour de leur point d'attachement, à la surface de la bactérie. Chaque flagelle tourne autour de son axe dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, et quand ils sont plusieurs ils se disposent en faisceaux, tous les flagelles tournant dans le même sens, c'est-à dire dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La bactérie se déplace alors en ligne droite (Fig. 3.16). En revanche, lorsque les flagelles tournent dans le sens des aiguilles d'une montre, ils bougent indépendemment les uns des autres et ils ne peuvent pas



Figure 3.14. L'appariement d'*E. coli*. La bactérie recouverte de nombreuses structures annexes (pili ou fimbriae) est un donneur génétique. Elle se connecte à une cellule receveuse (dépourvue de structures annexes) grâce au pilus F. Ce dernier est une structure spécialisée (pilus sexuel) contrôlée par des gènes de fertilité localisés sur un plasmide F. Le pilus F a été marqué par des particules virales spéciales qui infectent les bactéries donneuses par l'intermédiaire du pilus F. Les autres pili ne jouent aucun rôle dans la conjugaison mais sont nécessaires à *E. coli* pour la colonisation et la pathogénicité dans le tractus intestinal et urinaire des hommes et des animaux.

former de faisceaux. La bactérie va donc se déplacer dans n'importe quel sens. Les deux types de déplacement, en ligne droite et en culbutant témoignent du chimiotactisme. En l'absence de substances attractantes ou répellantes, les bactéries alternent indifféremment la mobilité polaire et la mobilité péritriche. En présence d'un agent attractant, la bactérie se déplace davantage en ligne droite, alors que c'est le contraire en présence d'un agent répellant. L'effet d'attraction ou l'effet de répulsion observé dans les phénomènes de chimiotactisme est très net. On sait peu de choses, par contre, sur le rôle du chimiotactisme dans la pathogénie. Il est sûrement non négligeable, le chimiotactisme pouvant guider les bactéries vers les cibles cellulaires ou leur permettre de s'éloigner des leucocytes.

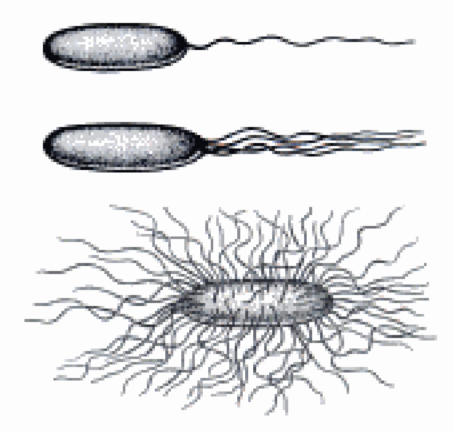


Figure 3.15. Disposition des flagelles chez certaines bactéries.

Adhésion bactérienne et pili (fimbriae)

Les micro-organismes sont attirés par des tissus spécifiques, que ce soit grâce à un chimiotactisme actif ou à des mécanismes plus passifs. Quelquefois, ce **tropisme tissulaire** résulte de la survie sélective du micro-organisme dans un environnement particulier; par exemple, les champignons responsables du pied d'athlète ne peuvent pousser à 37°C, ce qui explique qu'on ne les retrouve que sur la peau et non à l'intérieur de l'organisme. Dans d'autres cas, le tropisme implique l'attachement de composants de surface des bactéries à des récepteurs spécifiques présents sur les cellules de certains tissus. Les structures bactériennes le plus souvent impliquées dans l'attachement sont les pili. Ce sont des filaments plus courts que les flagelles et répartis souvent en grand nombre sur toute la surface de certaines bactéries. Les bactéries douées de conjugaison portent en plus des **pili sexuels** spécialisés qui sont quelque peu différents des autres pili. Ils sont beaucoup plus longs et relient la bactérie donneuse (« mâle ») et la bactérie receveuse (« femelle ») durant le transfert de l'ADN par conjugaison. Les pili sexuels sont en général codés par des gènes situés sur des plasmides de « fertilité » (Chapitre 4).

Les pili permettent aux bactéries d'adhérer à la surface des cellules de l'hôte, ou dans le cas des pili sexuels, à d'autres bactéries. Toutes les bactéries Gram négatif portent des pili ordinaires qui les aident à adhérer aux surfaces muqueuses du tractus gastro-intestinal. Les individus qui subissent un stress physique important, tels que les patients hospitalisés, ont tendance à perdre leur fibronectine qui est une protéine adhésive de la muqueuse de l'oropharynx se liant préférentiellement aux bactéries Gram positif. Dans ces conditions de déplétion en fibronectine, les pili permettent aux bactéries Gram négatif de coloniser la bouche et la gorge de façon beaucoup plus avide que la normale. Il existe différentes sortes de pili: dans la diarrhée du voyageur, certaines souches d'*E. coli* possèdent des pili leur permettant d'adhérer aux cellules de l'intestin grêle; les bactéries vont secréter, à ce niveau, une toxine responsable des symptômes de la maladie. Certaines souches d'*E. coli* responsables d'infections urinaires portent une autre forme de pili (« pili P ») qui adhèrent au tractus urinaire. De la même façon, les pili sont indispensables aux gonocoques pour infecter les cellules épithéliales du tractus génito-urinaire, en facilitant l'adhérence et la colonisation.

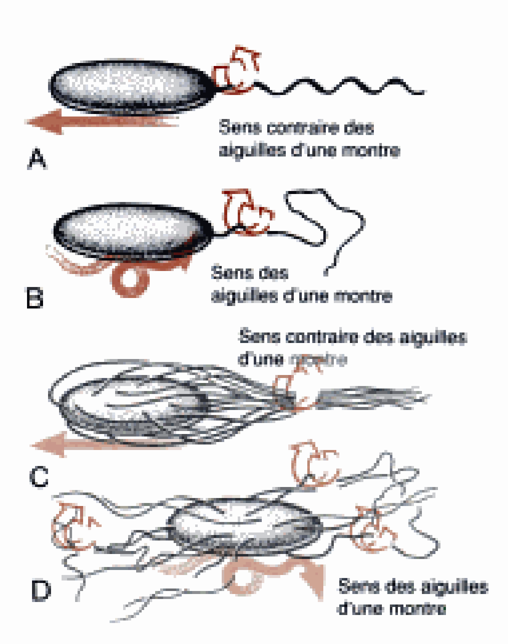


Figure 3.16. Disposition des flagelles et mobilité. A. Bactérie se déplaçant doucement de droite à gauche quand son unique flagelle polaire s'agite dans le sens contraire des aiguilles d'une montre; le pas de l'hélice formée par les molécules de flagelline constitutives du flagelle, est orienté dans le même sens. **B.** La même bactérie tangue généralement de gauche à droite lorsque le flagelle bouge dans le sens des aiguilles d'une montre. **C** et **D.** Chez les bactéries péritriches, la rotation dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (**C**) produit un faisceau cohérent de flagelles et des mouvements lents: lorsque le flagelle bouge dans le sens des aiguilles d'une montre, les mouvements de la bactérie sont très désordonnés (**D**).

Les pili jouent d'autres rôles dans la maladie. Comme les capsules, ils peuvent être antiphagocytaires. Ils sont aussi très changeants et donnent à certains micro-organismes une diversité antigénique de surface, leur permettant d'échapper à la réponse immune. Cela a été étudié en détail chez le gonocoque. Le gonocoque présente une grande variété de gènes qui codent pour des variants de la piline, protéine polymérisée constitutive des pili. Chaque variant de piline est antigéniquement distinct et induit la synthèse d'anticorps différents. En présence d'anticorps dirigés contre un type de piline, il existe une sélection rapide de variants de gonocoques portant un autre type antigénique de piline. Un seul gène (ou très peu d'entre eux), parmi le vaste répertoire des gènes de piline, est actif

à un moment donné. La base moléculaire de la variabilité des pilines repose sur le fait qu'il existe deux types de séquence: l'une code pour une partie constante de la piline, et n'est pas très antigénique, l'autre code pour une région variable qui est hautement antigénique. Par intervalles, une région constante se combine à une région variable pour former un gène codant pour une protéine complète de piline. Il en résulte que de nombreuses variétés de gènes de piline peuvent apparaître et être exprimées, permettant aux micro-organismes de survivre longtemps face à la réponse de l'hôte. Il est ainsi facile de comprendre pourquoi les essais d'immunisation contre le gonocoque, à partir d'un vaccin à base de piline, ont échoué jusqu'ici.

Ce type de réarrangement spécifique de portions de gènes n'est pas unique. Le même mécanisme de réarrangement des portions constantes et variables des gènes, est à l'origine de la grande diversité des anticorps. Des mécanismes analogues ont été mis en évidence chez les levures, chez les bactéries responsables de fièvres récurrentes (*Borrelia*) et chez les protozoaires responsables de la maladie du sommeil (trypanosomes). Par un mécanisme proche, les salmonelles, responsables, entre autres, d'intoxications alimentaires, sont capables d'exprimer ou non les gènes codant pour la protéine flagellaire. Ce changement dans la synthèse des flagelles est appelé **variation de phase** et il est basé sur le contrôle d'un gène codant pour la protéine flagellaire.

NUTRITION ET METABOLISME ENERGETIQUE

Les bactéries survivent et poussent dans une grande variété d'habitats. Quel que soit le lieu où elles se développent, les bactéries doivent synthétiser des constituants cellulaires de façon coordonnée. Les éléments de construction nécessaires doivent être soit fournis en quantité suffisante dans le milieu, soit être synthétisés par les micro-organismes eux-mêmes. On peut diviser les bactéries en deux grands groupes en fonction de leurs besoins nutritionnels. Le premier groupe est constitué des bactéries photosynthétiques ou chimiosynthétiques qui subsistent grâce au CO_2 et aux minéraux, et qui utilisent soit la lumière, soit l'énergie chimique. L'autre groupe inclut les micro-organismes qui ont besoin de composés organiques préformés. Tous les micro-organismes pathogènes tombent dans le deuxième groupe, mais, ils ont des besoins nutritionnels différents. Certaines bactéries comme *E. coli* se contentent de glucose et de quelques substances inorganiques (Tableau 3.4). D'autres bactéries pathogènes, à l'image de leur hôte, l'homme, sont incapables de synthétiser un ou plusieurs métabolites essentiels - vitamines, acides aminés, purines, pyrimidines, etc...- qui doivent être fournis sous forme de facteurs de croissance.

Le métabolisme oxydatif des bactéries est très variable. D'un côté, on a les bactéries **aérobies strictes**, qui ont besoin d'oxygène pour pousser. Le bacille de la tuberculose en fait partie; il se développe dans les parties du corps les mieux oxygénées comme les poumons. D'un autre côté, les bactéries anaérobies strictes ou obligatoires, sont des bactéries qui ne peuvent pousser en présence d'oxygène. C'est le cas des micro-organismes responsables du botulisme et du tétanos. La

Tableau 3.4. Milieu minimum glucosé

	Par litre	Source principale de
Na_2HPO_4	6,0 g	P, pouvoir tampon, force osmotique
KH_2PO_4	3,0 g	P, pouvoir tampon, force osmotique
NH_4Cl	1,0 g	N
$MgSO_4$	0,012 g	Mg, S
$CaCl_2$	0,011 g	Ca
Glucose	2,0 g	Energie, blocs de construction carbonés

plupart des bactéries qui ont une importance médicale peuvent pousser avec ou sans oxygène: on les appelle bactéries **anaérobies facultatives** (ex: *E. coli* ou d'autres bactéries intestinales).

Ces différences dans la réponse à l'oxygène traduisent la façon dont les bactéries oxydent les substrats pour obtenir de l'énergie. Les bactéries aérobies strictes utilisent la **respiration** uniquement, processus dans lequel l'accepteur final d'électrons, dans une série d'oxydo-réductions couplées, est l'oxygène moléculaire. Les bactéries anaérobies strictes utilisent la **fermentation**, où l'accepteur final d'hydrogène est une molécule organique. On peut citer des exemples d'accepteurs d'électrons organiques: le pyruvate, qui est réduit en lactate dans la fermentation lactique, ou l'acétyl-CoA, qui est réduit en alcool dans la fermentation alcoolique. Les bactéries anaérobies facultatives peuvent utiliser l'une ou l'autre forme de métabolisme, en fonction de la présence ou de l'absence d'oxygène. Ainsi, elles vont utiliser la respiration en présence d'oxygène et la fermentation en son absence.

La respiration apporte plus d'énergie par molécule de substrat oxydé que la fermentation. Les micro-organismes qui utilisent la fermentation doivent donc transformer plus de substrat pour obtenir la même quantité d'énergie.

Nous avons vu précédemment qu'*E. coli* utilise le glucose comme seule source organique. Il peut aussi utiliser d'autres composés tels que le lactose, le fructose, ou des acides aminés. La liste comporte quelques trente substances connues, mais c'est peu comparé aux espèces comme *Pseudomonas*, qui peuvent pousser sur une centaine de composés organiques différents. Il n'est pas étonnant que certaines espèces de *Pseudomonas* quasi omnivores aient été utilisées en génie génétique pour fabriquer des souches utilisées dans la dégradation des polluants de l'environnement. Il n'est pas étonnant non plus que certaines espèces de *Pseudomonas* soient retrouvées dans les réserves d'eau et dans le sol où elles peuvent profiter d'une grande variété de substrats.

Bien que ces bactéries puissent se développer dans des solutions pauvres en glucose et en sels, elles ne dédaignent pas une nourriture plus riche. Si on donne à *E. coli* un mélange d'acides aminés, de sucres , de vitamines, etc..., la bactérie utilise les composés qu'on lui fournit plutôt que de les fabriquer elle-même. Le résultat est une économie d'énergie et de potentiel de synthèse, et une meilleure croissance. Au laboratoire, il est possible de cultiver les bactéries dans un milieu très austère, dit **milieu minimum**, constitué de solutions aqueuses de glucose, d'ammoniaque, de phosphate, de sulfate, et d'autres minéraux (Tableau 3.4). A l'inverse, elles peuvent être cultivées dans un milieu riche, dit **bouillon nutritif** contenant des extraits de viande, et des hydrolysats partiels solubles de protéines complexes. En ajoutant de l'agar à ces solutions, on obtient les milieux solides correspondants.

Certaines bactéries ne peuvent pousser que sur des milieux complexes et ont des besoins nutritionnels équivalents ou supérieurs à ceux de l'homme. Elles sont appelées **bactéries de culture difficile.** C'est une caractéristique des espèces hautement parasites que l'on trouve en association étroite avec le riche environnement du corps humain. C'est le cas aussi des staphlylocoques et des streptocoques qui ne peuvent pousser que si on leur fournit une longue liste de composés. Les bactéries qui peuvent pousser avec très peu de nutriments, *E. coli* ou *Pseudomonas*, sont retrouvées également dans des habitats peu riches, tels que des collections d'eau. L'écologie d'un micro-organisme donne habituellement de bons renseignements sur ses besoins nutritionnels.

Certaines bactéries ne peuvent pas pousser sur des milieux artificiels et ne se répliquent qu'à l'intérieur de cellules d'un hôte. Ces bactéries, telles que les *Chlamydia*, sont connues comme des **parasites intracellulaires obligatoires**. D'autres bactéries, telles que *Treponema pallidum* (l'agent causal de la syphilis) ou *Mycobacterium leprae* (agent de la lèpre) devraient pouvoir pousser sur un

milieu artificiel étant donné qu'elles poussent en dehors des cellules de l'hôte, mais on n'a pas encore réussi à les faire pousser au laboratoire.

LES ÉTAPES DE CROISSANCE ET DE REPOS

Lorsque les bactéries se trouvent dans un environnement adéquat, elles peuvent se diviser. Le temps nécessaire pour que la bactérie donne deux cellules filles s'appelle le **temps de génération** ou le **temps de doublement**. Par exemple, *E. coli* requiert environ 20 minutes pour se diviser dans un bouillon nutritif riche et 1 à 2 heures dans un milieu minimum à 37°C. La croissance se poursuit jusqu'à ce que la population bactérienne atteigne une certaine densité et que les nutriments contenus dans l'environnement s'épuisent ou encore lorsque des métabolites toxiques s'accumulent. Pendant la phase de croissance, les bactéries poussent de façon continue. Cette condition est appelée **phase de croissance exponentielle**, étant donné que tous les constituants cellulaires se développent de façon proportionnée, durant le même temps. Cet état d'équilibre n'existe pas longtemps dans la nature car l'environnement subit habituellement des changements rapides.

Mesures de la croissance bactérienne et quelques définitions

La façon la plus directe de mesurer la croissance bactérienne est de prélever des échantillons à des temps différents et de compter le nombre de bactéries, au microscope, à l'aide d'une chambre de comptage. Ce procédé fastidieux à été remplacé par des analyseurs de particules qui détectent les bactéries comme des semi-conducteurs dans un champ électrique. Chacune de ces méthodes mesure le nombre de bactéries en tant que particules physiques. En d'autres termes, elles donnent un compte de micro-organismes sans distinction entre bactéries vivantes et bactéries mortes. C'est ce qu'on appelle le **comptage total**. Le comptage total peut aussi être estimé de façon pratique en mesurant une propriété proportionnelle au nombre de bactéries présentes, par exemple l'opacité d'une culture en milieu liquide.

Il est souvent important de déterminer le nombre de bactéries **vivantes** ou **viables**. Ce nombre est determiné par une **numération de colonies** qui est effectuée en déposant, sur une boite de gélose, une goutte calibrée diluée de la suspension bactérienne . Etant donné que chaque colonie provient d'une bactérie, le nombre de colonies multiplié par le facteur de dilution correspond au nombre d'**unités formant colonies** ou **UFC** originellement présent.

Loi de croissance

La croissance équilibrée peut être décrite mathématiquement comme suit. Soit N le nombre de bactéries et t le temps,

$$dN/dt = Nk$$

où k est la **constante de croissance**. Par intégration on obtient la loi de croissance:

$$N_t = N_0e^{kt}$$

où N_t est le nombre de bactéries au temps t et N_0 le nombre initial de bactéries au temps t=0. Il s'agit d'une progression géométrique applicable à de nombreux phénomènes naturels. Dans les situations conduisant à la mort cellulaire (par exemple la stérilisation par la chaleur ou l'action d'antiseptiques) la décroissance des germes viables est décrite par la même équation, mais avec une constante de croissance négative. La même équation décrit également la décroissance dans le

temps de la radioactivité d'un isotope ou la cinétique de dégradation d'ARNm instables dans les cellules.

Croissance bactérienne

Si la croissance équilibrée n'était pas contrôlée, une seule bactérie se divisant deux fois en une heure produirait une masse de bactéries aussi importante que celle de la terre en juste deux jours. Au lieu de cela, lorsque les bactéries poussent jusqu'à une certaine densité, soit elles épuisent les nutriments nécessaires à leur croissance, soit elles accumulent des taux toxiques de métabolites (Fig. 3.17). Elles peuvent manquer de source de carbone, composé indispensable, ou d'acides aminés essentiels ou encore de vitamines. Pour les bactéries aérobies, la croissance bactérienne conduit à l'épuisement de l'oxygène du fait de sa faible solubilité dans l'eau. Les métabolites toxiques sont le péroxyde d'hydrogène pour certaines bactéries anaérobies dépourvues de catalase, ou des acides formés par fermentation, qui provoquent une baisse du pH incompatible avec la croissance bactérienne. Selon la souche bactérienne et selon la composition du milieu, le rôle de l'un ou l'autre de ces facteurs est prépondérant: *E. coli* peut épuiser les nutriments avant que le pH ne s'abaisse, alors que cela peut être l'inverse dans les milieux peu tamponnés. L'étape de la culture où la croissance s'arrête est appelée **phase stationnaire**.

Le caractère explosif de la croissance exponentielle montre bien que même un petit nombre de bactéries peut initier une infection. Un exemple de croissance rapide pouvant provoquer une maladie grave est la méningite bactérienne aiguë de l'enfant. Les bactéries responsables de cette maladie, par exemple le méningocoque, poussent si rapidement que le medecin doit intervenir immédiatement pour empêcher l'issue fatale. D'un autre côté, tous les pathogènes ne poussent pas aussi vite. Par exemple, le bacille de la tuberculose se divise toutes les 24 heures environ, même dans des conditions optimales de culture, et la maladie qu'il provoque est chronique, et se manifeste après un délai important.

Dans les tissus de leur hôte, les bactéries sont souvent confrontées à des restrictions de nutriments, ou aux dégâts causés par les mécanismes de défense. Pour s'adapter à de telles conditions, elles ne cessent jamais complètement leurs activités métaboliques quand elles s'arrêtent de croître, ce qui leur permet de fabriquer les constituants spécifiques dont elles ont besoin pour s'adapter. Lorsque les cultures d'*E. coli* ont épuisé le glucose, elles continuent à synthétiser des protéines à bas niveau, de manière à s'adapter, par exemple à l'utilisation d'autres sucres éventuellement présents. L'energie et les éléments de construc-

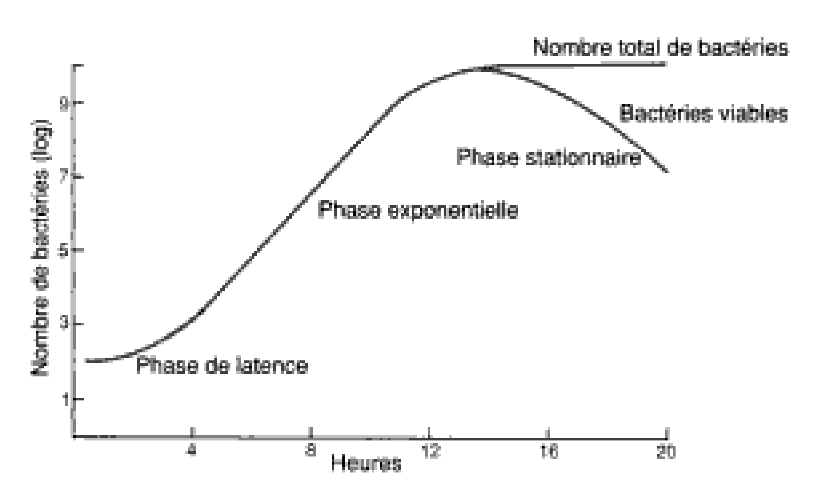


Figure 3.17. Croissance d'une culture bactérienne. Les bactéries contenues dans l'inoculum démarrent parfois lentement leur croissance (phase de latence, 0 à 5 heures). Elles entrent alors dans une phase exponentielle de croissance (5 à 10 heures). Quand les nutriments sont épuisés ou qu'il y a une accumulation toxique de matériel, elles pénètrent dans la phase stationnaire (10 heures). Pendant la phase stationnaire, les cultures bactériennes perdent parfois leur viabilité mais sans perdre leur intégrité cellulaire (la numération donnera un nombre constant de bactéries malgré la perte partielle de la viabilité des cellules).

tion sont fournis par un renouvellement du materiel cellulaire qui n'est pas nécessaire à la phase stationnaire. Une source majeure d'acides aminés est constituée par les ribosomes et certaines protéines pré-existantes présentes en excès. Leurs produits de dégradation peuvent aussi être oxydés pour fournir de l'énergie. Ce procédé d'auto-alimentation permet une adaptation et une mort différée, qui autrement pourrait survenir à la suite de phénomènes de dégradation et en l'absence d'activités de synthèse.

Les bactéries sont exposées à toute sorte de dommages et développent des mécanismes adaptés pour y faire face. Par exemple, les dégâts causés par les UV sur l'ADN d'*E. coli* activent tout un groupe de gènes codant pour des protéines capables de réparer ces dégâts. C'est ce que l'on nomme la **réponse S.O.S.** D'autres réponses de protection sont déclenchées lorsque les bactéries sont privées de source de carbone, d'azote ou de phosphore; lorsque la température s'élève brusquement; ou quand des cultures anaérobies sont brusquement exposées à l'oxygène. Dans chaque cas, la rapidité de réponse de la bactérie est le reflet de son pouvoir d'adaptation.

Même lorsqu'elles ne poussent pas, les bactéries peuvent causer des dommages chez l'hôte. D'abord parce que même en l'absence de croissance, elles restent immunogènes et peuvent donc susciter une réponse immune avec des résultats bénéfiques ou non. Ensuite, parce que la production de toxines débute souvent ou s'accélère quand les bactéries sont en phase stationnaire; cette production pouvant, dans certains cas, entraîner la libération de nutriments. C'est le cas des streptocoques qui fabriquent des enzymes lysant les hématies et des protéases dégradant l'hémoglobine. Les micro-organismes sont alors alimentés en acides-aminés et en fer. Pourquoi fabriquent-ils leurs hémolysines surtout à la phase stationnaire? Sûrement par mesure d'économie d'énergie, étant donné que pendant leur croissance ils sont déjà fournis en acides aminés et en fer. On voit mal, dans ces conditions, pourquoi ils synthétiseraient des hémolysines.

L'arrêt de la croissance chez certaines bactéries marque le début de la **sporulation**. Les spores formées, inertes métaboliquement, sont extraordinairement résistantes aux agressions chimiques et physiques. Pendant la sporulation, la « cellule-mère » peut être lysée. Le contenu cytoplasmique qui est quelquefois libéré contient de grandes quantités de toxines. C'est ce qui survient dans le tétanos, la gangrène gazeuse et d'autres maladies causées par des bactéries sporulantes.

La relation existant entre croissance bactérienne et pathogénie est loin d'être simple, mais doit être considérée, quand on veut essayer de comprendre l'étiologie et le déroulement des infections.

Mécanismes d'adaptation

Que ce soit sur de courtes périodes ou tout au long de leur évolution, les bactéries sont sélectionnées pour leur efficacité et leur faculté d'adaptation. Les bactéries inefficaces sont rapidement éliminées dans la compétition les opposant à des bactéries utilisant leurs ressources de façon plus efficace. L'efficacité métabolique est caractérisée par la «parcimonie», c'est-à-dire la capacité à ne fabriquer que des composés qui sont utiles. Ainsi, à quelques exceptions près, les bactéries sont économes et efficaces.

Nous avons une bonne connaissance des mécanismes qu'utilise la bactérie pour s'adapter aux conditions changeantes de l'environnement. On se rend compte que ces mécanismes sont très nombreux et qu'ils agissent spécifiquement dans certaines circonstances. Prenons le cas d'une culture d'*E. coli* poussant dans un milieu minimum. Si l'on y ajoute un excès de leucine, en quelques secondes, la synthèse endogène de leucine est arrêtée et les cellules utilisent exclusivement la leucine exogène apportée dans le milieu. C'est économique étant donné que la

bactérie préserve l'énergie métabolique nécessaire à la synthèse de leucine. Le même phénomène se déroule si d'autres acides aminés, des purines, des pyrimidines, ou d'autres métabolites sont ajoutés au milieu.

Régulation de l'activité enzymatique

Comment la bactérie arrête-t-elle la synthèse de leucine? Quand les enzymes de la voie métabolique consacrée à la synthèse de leucine ont été étudiées, on s'est aperçu que la première enzyme de la synthèse était inhibée par la leucine, et ne fonctionnait pas en sa présence. Cette inhibition est due aux propriétés **allostériques** de l'enzyme, c'est-à-dire à sa capacité de changer de conformation en se liant avec un effecteur qui est la leucine dans ce cas. Pourquoi l'inhibition s'exerce-t-elle sur la première enzyme et non sur les autres enzymes dans cette synthèse? c'est par mesure d'économie, car en stoppant la cascade de substrats au tout début de la synthèse, il n y a pas de gaspillage de métabolites inutilisés. Ce mécanisme est appelé « **feedback** » ou **inhibition par le produit terminal de la réaction**.

Régulation de la synthèse enzymatique

L'inhibition par « feedback » permet d'arrêter la synthèse de leucine dans une culture où l'on rajoute l'acide aminé, mais ce n'est pas le seul mécanisme en jeu. Chez les procaryotes, les enzymes impliquées dans une voie métabolique sont souvent alignées sur un segment d'ADN appelé **opéron**. La transcription de tous les gènes d'un opéron en ARNm peut être déclenchée ou arrêtée par un système de régulation. A l'une des extrémités de l'opéron, là où commence la transcription, existe une série de séquences régulatrices qui ne codent pas pour des acides aminés mais qui sont reconnues par des mécanismes de régulation. L'une des séquences est le **promoteur**, où l'ARN polymérase se fixe pour démarrer la synthèse d'ARNm. Nous allons voir deux mécanismes de **régulation de l'expression du gène** utilisés pour mettre en marche ou arrêter l'opéron.

Les opérons impliqués dans la biosynthèse des acides aminés, tels que la leucine, sont habituellement régulés par un mécanisme appelé **atténuation**. Si l'on prend toujours la leucine comme exemple, un petit morceau d'ARNm est synthétisé à partir du début de la séquence codante de l'opéron, en fonction de la présence ou de l'absence de leucine. L'ARN polymérase rencontre une région appelée **atténuateur**, où, en présence de leucine, la transcription s'achève. Ceci permet de ne pas fabriquer des enzymes que la bactérie n'utiliserait pas. En l'absence de leucine, lorsque les enzymes biosynthétiques deviennent nécessaires, la structure secondaire de l'ARNm naissant, au niveau de l'atténuateur, est altérée si bien que la transcription et donc la traduction peuvent commencer (Fig. 3.18).

Un autre mécanisme d'initiation ou d'arrêt de la synthèse d'enzymes existe dans le cas de l'utilisation des sucres. Prenons le cas du lactose, quand il est la seule source de carbone, la bactérie doit fabriquer une β-galactosidase pour convertir le lactose en glucose et galactose. En l'absence de lactose, ou dans le cas de cultures n'utilisant que le glucose, la synthèse de β-galactosidase devient inutile. Voici comment cette synthèse est régulée (Fig. 3.19): au début de l'opéron, juste après le promoteur, il existe une séquence régulatrice connue sous le nom d'**opérateur**, où se lie une protéine appelée répresseur. Lorsque le répresseur se lie à l'opérateur, la transcription ne peut commencer. En présence de lactose, le répresseur subit des changements conformationnels qui le rendent incapable de se lier à l'opérateur. Le répresseur est une protéine allostérique, capable de subir des changements conformationnels sous l'influence d'un effecteur. Il en résulte que lorsque le lactose est ajouté à la culture, le répresseur devient inactif et ne peut se lier à l'opérateur, permettant ainsi à la synthèse de β-galactosidase de commencer. La β-galactosidase est un exemple d'**enzyme**

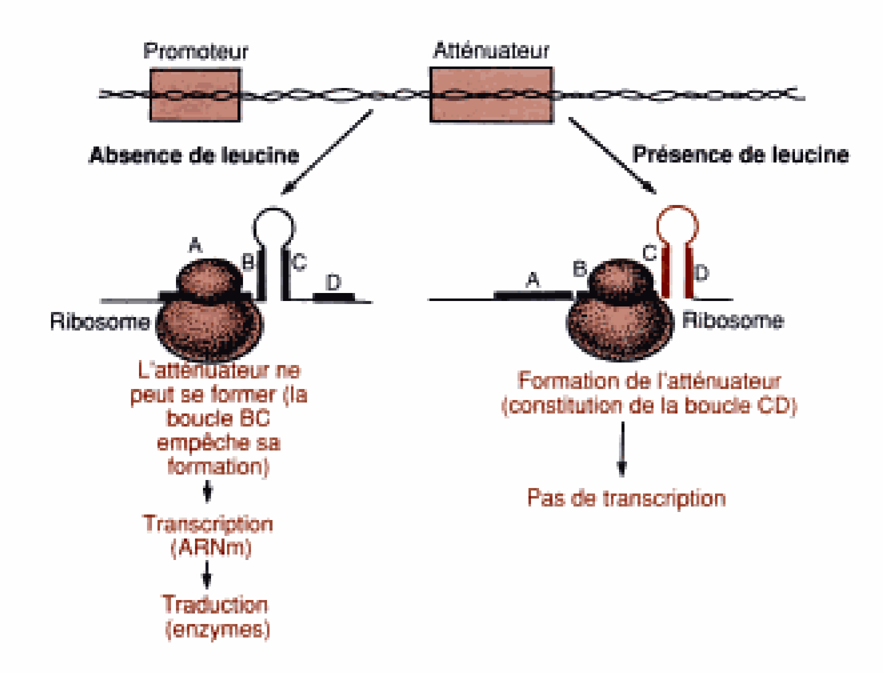


Figure 3.18. Régulation de la synthèse d'enzymes par atténuation. La transcription s'arrête quand une structure en boucle, au niveau des séquences C et D, est formée. La partie gauche du dessin montre comment l'absence de leucine entraîne l'arrêt des ribosomes au niveau de la séquence A et empêche la formation de la boucle CD. Cela permet à l'ARN polymérase (non indiquée sur le dessin) de continuer la transcription au- delà de cette région. Sur la partie droite du dessin, en présence de leucine, les ribosomes continuent jusqu'à la séquence B, entraînant la formation de la boucle CD. Dans ce cas, l'ARN polymérase ne peut fonctionner et la transcription s'arrête.

inductible, produite à la demande, par opposition à une **enzyme constitutive**, qui doit être fabriquée en permanence; c'est le cas de l'ARN polymérase. Dans le cas de la β-galactosidase, le lactose (ou plus précisément l'un de ses métabolites) est l'**inducteur**.

Vue d'ensemble de la regulation

La régulation de l'expression du gène par atténuation, répression ou par d'autres mécanismes permet l'expression relativement rapide du gène ou sa dérepression. Cela peut s'expliquer par le fait que chez les bactéries, les molécules d'ARNm ont une vie relativement courte et sont renouvelées souvent. Ainsi, après arrêt de la synthèse d'une enzyme, la quantité d'enzyme résiduelle produite sera très faible. De plus, le reste d'enzyme peut être l'objet d'une inhibition par « feedback », et très peu d'enzymes sont alors fabriquées. Il faut noter que toute forme de régulation requiert de l'énergie. L'inhibition par « feedback » nécessite la synthèse des protéines en excès. La régulation de la synthèse enzymatique par atténuation dépend de la synthèse d'un morceau d'ARNm qui ne sera pas utilisé si les enzymes de l'opéron ne sont pas fabriquées. De la mêm façon, l'utilisation d'un répresseur pour réguler l'activité de l'opéron requiert la synthèse constitutive du répresseur. L'énergie dépensée dans la synthèse d'appareils régulateurs est élevée mais c'est un inconvénient mineur comparé à ceux qui existeraient si les cellules n'étaient pas capables de déclencher ou d'arrêter les voies principales de synthèse. Tout est donc question d'équilibre entre efficacité et adaptation

Les thèmes de l'efficacité et de l'adaptation aux changements de l'environnement reviennent souvent tout au long de ce livre, spécialement lorsque les micro-organismes doivent faire face aux changements qui surviennent dans l'organisme humain après leur pénétration.

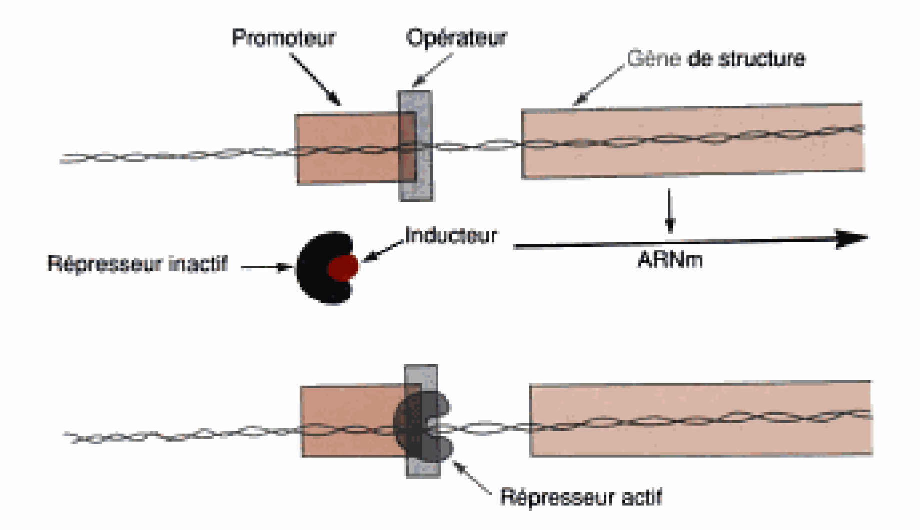


Figure 3.19. Le modèle Opéron: régulation de la synthèse de β-galactosidase par répression et par dérépression. Le répresseur protéique des gènes codant pour les enzymes permettant l'utilisation du lactose, existe sous deux formes: active lorsque le sucre inducteur est absent, et inactive, quand l'inducteur est présent. Le haut de la figure montre que lorsque l'inducteur (en couleur) est présent, le répresseur inactif ne peut se lier au niveau de l'opérateur. En l'absence de répresseur, la transcription peut avoir lieu et la β-galactosidase est formée. En l'absence de lactose, le répresseur est dans sa forme active et se lie à l'opérateur, rendant impossible la transcription.

Questions d'évaluation

1. Qu'est ce qui distingue un procaryote d'un eucaryote? Comparer une bactérie et une cellule eucaryote.
2. Discuter des conséquences physiologiques et structurales de la petite taille des bactéries.
3. Quelles sont les principales caractéristiques d'une bactérie? Qu'est ce qui distingue les bactéries Gram positif des bactéries Gram négatif?
4. Décrire la membrane externe des bactéries Gram négatif et discuter son rôle dans l'écologie bactérienne et dans la virulence.
5. Comment la pénicilline fonctionne-t-elle?
6. Quels sont les principaux mécanismes utilisés par la bactérie pour puiser des substrats?
7. Réplication de l'ADN chez *E. coli*.
8. Pourquoi certains antibiotiques inhibant la synthèse des protéines sont-ils bactériostatiques? Pourquoi les autres sont-ils bactéricides?
9. Rôle des flagelles bactériens et des pili dans la croissance et la pathogénie.
10. Quelles sont les principales voies par lesquelles la bactérie puise son énergie? Quelles sont les conséquences sur l'utilisation de l'oxygène?
11. Citer la loi de la croissance bactérienne et quelques-unes des conséquences pratiques de cette loi?
12. Différences entre régulation par « feedback » et par contrôle de l'expression du gène.
13. Donner deux exemples de régulation de la synthèse d'enzymes chez les bactéries.
14. Que se passe-t-il quand les bactéries sont exposées à des agressions extérieures telles que des températures élevées par exemple?

LECTURES CONSEILLÉES

Neidhardt FC, Ingraham JL, Schaechter M. Physiology of the bacterial cell. Sunderland, MA: Sinauer Assoc, 1990.

Neidhardt FC, et al. *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. Washington, DC: American Society of Microbiology, 2 vols. 1987. (This is an encyclopedic treatise on the structure, function, and heredity of these organisms.)

Génétique des bactéries

4

Moselio Schaechter et Barry I. Eisenstein

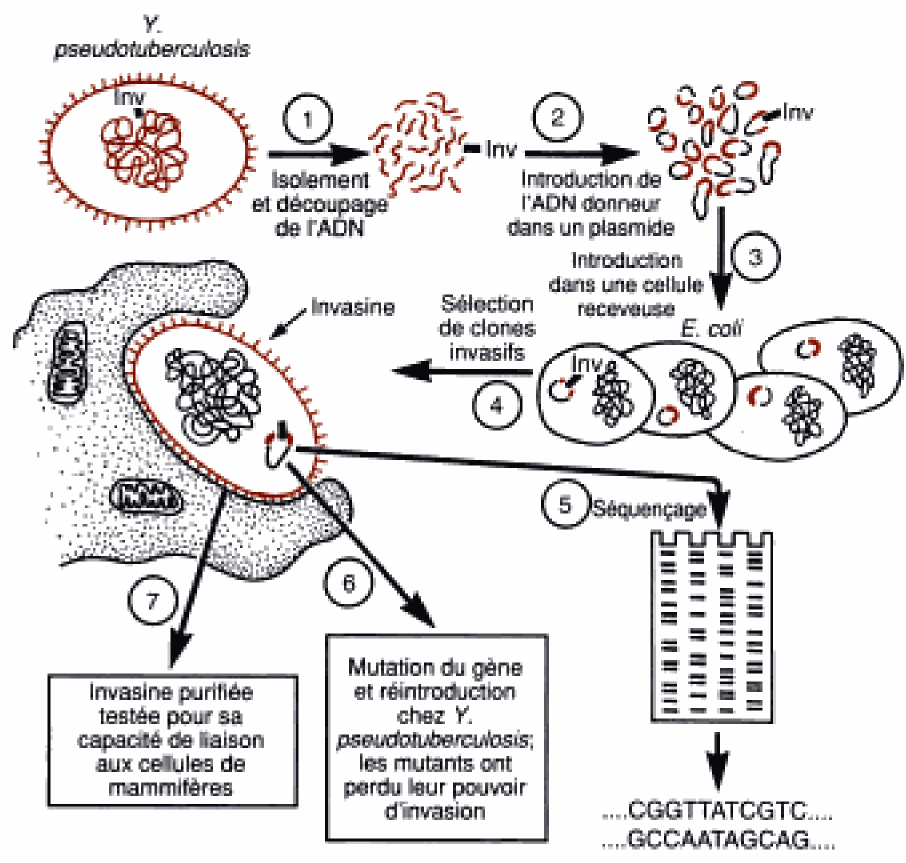
Dans ce chapitre, à l'aide d'un exemple de la littérature, nous allons illustrer la façon dont les méthodes génétiques peuvent être utilisées pour comprendre les problèmes de pathogénicité. L'exemple que nous avons choisi provient d'une étude sur l'installation d'une maladie infectieuse. Le but de ce travail a été d'étudier le mécanisme de pénétration à l'intérieur de cellules hôtes, de *Yersinia pseudotuberculosis*, bactérie apparentée au bacille de la peste et responsable de diarrhées sévères. Ce travail illustre quelques-uns des problèmes importants de la génétique bactérienne et la façon dont on peut les aborder expérimentalement. Nous présentons aussi les concepts de base de la génétique bactérienne de façon plus conventionnelle, avec les principales définitions qui s'y rapportent. **Ces définitions se trouvent à la fin du chapitre et peuvent être consultées pour un complément d'information.**

La pénétration des micro-organismes dans les cellules qui bordent l'intestin grêle constitue une étape précoce de la maladie causée par *Y. pseudotuberculosis*. Cette capacité de pénétration n'est pas une propriété commune à toutes les bactéries pathogènes; elle constitue un **facteur de virulence** (cf. § « **Facteur de virulence** »). L'hypothèse de base, dans ce travail de recherche, a été que *Y. pseudotuberculosis* possède un ou des gènes codant pour des protéines impliquées dans la pénétration à l'intérieur de cellules animales. Pour démontrer l'existence de ces gènes et leur fonctionnement, les chercheurs, Isberg, Falkow, et leurs collaborateurs ont cloné des portions du génome de *Y. pseudotuberculosis* dans des souches d'*Escherichia coli* **incapables de pénétrer à l'intérieur de cellules hôtes**. Ils ont ensuite isolé des clones d'*E. coli* qui étaient devenus capables de pénétrer à l'intérieur de cellules de mammifères en culture et ils ont découvert que ces nouvelles souches contenaient un gène impliqué dans la pénétration. Ce gène codait pour une protéine de *Yersinia*, l'**invasine** (Inv), située au niveau de la membrane externe de la bactérie. Le gène de l'invasine a été désigné par l'abbréviation *inv* et les souches ayant ce gène ont été appelées *inv*+ (ou Inv+ lorsqu'il s'agissait du phénotype). Il est d'usage de désigner les gènes et les produits de gènes par trois lettres: les abbréviations des produits des gènes (c'est-à-dire les protéines) ou des phénotypes d'une bactérie sont en écriture normale (Inv) alors que les gènes eux-mêmes sont écrits en italique (*inv*).

Dans ce chapitre, nous allons passer en revue les différentes étapes d'un travail de recherche concernant à la fois la génétique moléculaire et la pathogénie bactérienne. Pour des raisons didactiques, quelques-unes des expériences décrites ne sont pas exactement celles qui ont été menées, de plus elles ne se sont pas forcément déroulées dans cet ordre. Les différentes étapes de ce travail sont les suivantes (Fig. 4.1):

1. La première étape du clonage du ou des gènes de *Y. pseudotuberculosis* impliqués dans la pénétration a été **d'isoler** et de **découper** l'ADN de la bactérie en plusieurs fragments.

Figure 4.1. Schéma général de l'étude de l'invasine.



2. Les fragments d'ADN ont ensuite été **introduits** individuellement dans des plasmides qui ont donc été utilisés comme transporteurs. Il a fallu fabriquer suffisamment de plasmides contenant de l'ADN de *Y. pseudotuberculosis*, pour que tout le génome de la bactérie se retrouve dans les différents plasmides.
3. Tous les plasmides ont ensuite été introduits par transformation génétique à l'intérieur de souches d'*E. coli*. On a fait en sorte que chaque souche d'*E. coli* transformée contienne un plasmide portant un fragment différent d'ADN de *Y. pseudotuberculosis*.
4. Des clones d'*E. coli* transportant un ou des gènes *inv* ont ensuite été choisis pour leur capacité à **pénétrer** dans les cellules animales. La mise en évidence de tels clones indiquait l'existence d'un gène codant pour l'invasion (*inv*).
5. Les clones d'*E. coli* capables de pénétrer à l'intérieur des cellules contenaient une **nouvelle protéine** appelée invasine. La séquence de l'ADN du gène *inv* a été déterminée et on a montré qu'elle correspondait à la séquence des acides aminés de l'invasine.
6. Après **mutation** du gène *inv* de manière à le rendre inactif, il a été réintroduit chez la bactérie donneuse, *Y. pseudotuberculosis*. Ces souches de *Yersinia* étaient alors incapables de pénétrer à l'intérieur des cellules animales, ce qui a établi la preuve que l'invasine n'agit pas seulement chez les souches d'*E. coli* génétiquement modifiées, mais qu'elle joue un rôle dans l'invasion de son hôte naturel, *Y. pseudotuberculosis*.
7. On a ensuite montré que de l'invasine purifiée pouvait **se lier** aux cellules de mammifères, ce qui prouve, en concordance avec les résultats génétiques, que l'invasine suffit à l'attachement de la bactérie.

CLONAGE MOLECULAIRE

La stratégie générale pour cloner un gène consiste à **découper** l'ADN du micro-organisme donneur, en fragments, l'un d'eux contenant la séquence qui

nous intéresse, et à introduire le **mélange** de fragments chez un micro-organisme receveur choisi. Seules quelques-unes des bactéries receveuses vont contenir le gène en question, et elles seront isolées grâce à un caractère sélectif bien particulier. Un aspect primordial de cette stratégie, et bien sûr l'un des aspects les plus importants de la génétique bactérienne, est la **capacité de sélectionner des évènements rares**. Par exemple, sur plus de 100 millions de bactéries sensibles placées sur une boîte de gélose contenant un antibiotique, seul un petit nombre de colonies (ou clones) de mutants résistants à l'antibiotique va pousser après incubation. On peut donc étudier facilement des évènements qui surviennent avec une probabilité de 10^{-8} ou même une probabilité inférieure.

Dans cette étude, la première étape du clonage du ou des gènes codant pour l'invasion a été d'isoler l'ADN d'une souche de *Y. pseudotuberculosis* donneuse et de le découper en milliers de fragments différents (**Etape 1**). Ces fragments ont ensuite été insérés à l'intérieur d'une molécule d'ADN plus grosse (un plasmide) jouant le rôle de transporteur et que l'on appelle « **vecteur de clonage** ». L'ADN a été découpé à l'aide d'une enzyme de restriction appropriée, Sau 3A (cf. § « **Enzymes de restriction** »). Cette enzyme particulière reconnaît une séquence spécifique de l'ADN, constituée de quatre bases (G.A.T.C) et coupe les molécules d'ADN chaque fois qu'elle rencontre cette séquence. Le clivage est assymétrique car le site de clivage d'un brin est éloigné de quelques bases du site de découpage de l'autre brin. Il en résulte des fragments avec des extrémités à bouts cohésifs (Fig. 4.2). Lorsque de tels fragments de restriction sont plaçés dans les bonnes conditions de force ionique et de température, les extrémités se lient (reconstitution du plasmide circulaire) pour former des ponts hydrogène entre leurs bases puriques et pyrimidiques complémentaires (Fig. 4.2).

Dans cette étude, un nouveau plasmide a été créé en introduisant dans un plasmide d'*E. coli*, les fragments d'ADN de *Y. pseudotuberculosis*, obtenus à l'aide de l'enzyme de restriction Sau 3A (**Etape 2**). La liaison entre les extrémités du plamide et celles des fragments a ensuite été consolidée (liaison covalente) grâce à une ADN ligase (Fig. 4.3). De nombreuses molécules sont obtenues par ce procédé d'insertion dans un plasmide suivi d'une consolidation par une ligase, mais la plupart d'entre elles ne concernent pas cette étude. Enfin, pour mettre en évidence les molécules contenant le(s) gène(s) de l'invasion, les auteurs ont introduit le mélange de plasmides dans des souches d'*E. coli* receveuses et ont sélectionné celles qui étaient devenues capables d'envahir des cellules (**Etape 3**).

Pourquoi insérer l'ADN donneur dans un plasmide vecteur? Pour que l'ADN donneur induise un changement stable dans une bactérie receveuse, il doit être capable de se répliquer. Une molécule d'ADN entrante qui ne serait pas capable de se répliquer serait éliminée (Fig. 4.4). La réplication intracellulaire de l'ADN requiert que la molécule d'ADN possède une **origine de réplication**, séquence reconnue par des facteurs protéiques d'initiation spécifiques qui permettent au processus de démarrer. Chez les bactéries, le chromosome a une seule origine de réplication (contrairement aux chromosomes des eucaryotes qui en ont plusieurs). Lorsqu'un chromosome bactérien est découpé en fragments, la majorité d'entre eux ne contient pas l'origine, et par conséquent ils sont incapables de se répliquer de façon indépendante. Une des méthodes permettant d'être sûr que les fragments d'ADN vont se répliquer est donc de les **introduire** dans des molécules d'ADN renfermant une origine de réplication. Les **plasmides** (cf. § « **Plasmides** »), qui sont de petites molécules d'ADN extrachromosomiques capables de se répliquer de façon indépendante, sont particulièrement utiles pour de telles manipulations. On les utilise souvent dans les expériences de recombinant d'ADN, en tant que vecteurs, pour transférer des ADN étrangers dans des cellules receveuses.

L'introduction d'un plasmide contenant l'ADN donneur, à l'intérieur d'une bactérie receveuse n'implique pas forcément qu'un échange génétique va se produire. Les bactéries vont essayer de contrecarrer les effets de l'ADN étranger

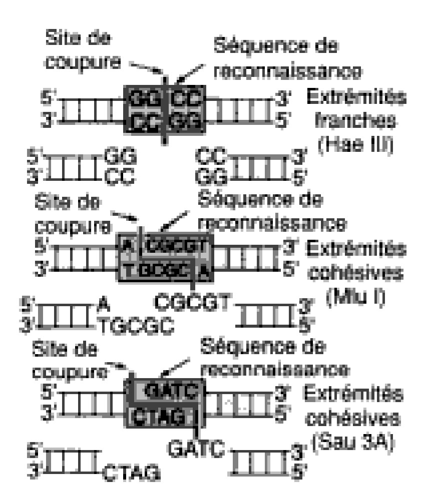


Figure 4.2. Enzymes de restriction. La séquence de reconnaissance et les sites de coupure de trois enzymes de restriction sont représentés. Les enzymes de restriction sont désignées par trois lettres qui sont l'abbréviation de l'espèce bactérienne d'origine (*Hae III = Haemophilus aegypticus; Mlu I = Micrococcus luteus; Sau 3A = Staphylococcus aureus*).

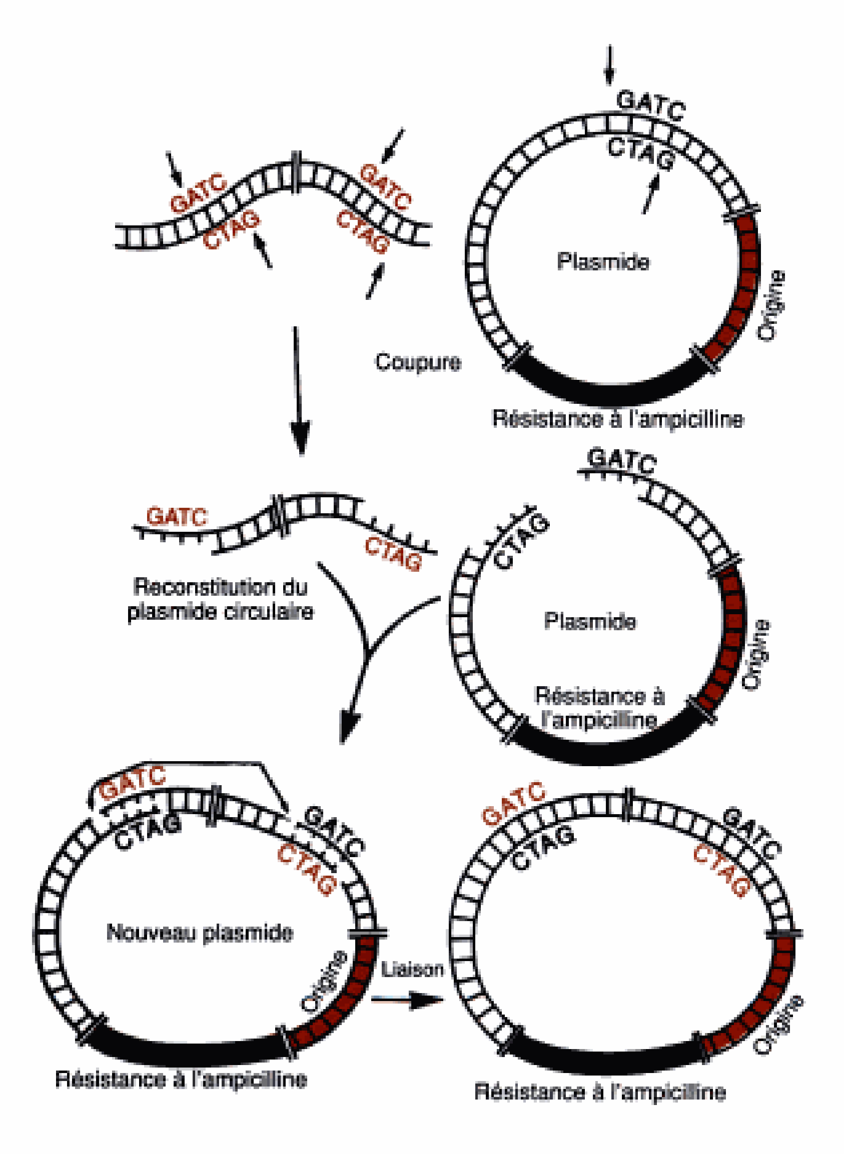


Figure 4.3. Modification d'un plasmide pour le clonage moléculaire. L'ADN à cloner et celui d'un vecteur approprié (un plasmide) sont découpés avec une enzyme de restriction qui produit des brins à extrémités cohésives ayant la même séquence (GATC). Lorsque les deux types de molécules sont mélangés, certaines d'entre elles vont se lier (reconstitution du plasmide circulaire) au niveau des séquences complémentaires de leurs extrémités cohésives. Les molécules peuvent alors se lier de façon covalente grâce à une ADN ligase pour donner un nouveau plasmide qui contient l'ADN à cloner.

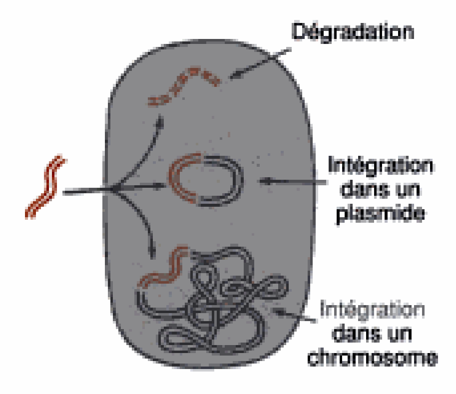


Figure 4.4. Devenir de l'ADN introduit dans les bactéries. Le brin d'ADN linéaire peut être dégradé à moins qu'il ne soit intégré dans un réplicon stable, tel qu'un plasmide ou le chromosome de la bactérie receveuse. Si l'ADN est circulaire et qu'il est doué de réplication, il peut se propager et devenir un plasmide. L'ADN qu'il soit linéaire ou circulaire, ne peut survivre aux enzymes de restriction de la bactérie, sauf s'il est convenablement méthylé.

car celui-ci pourrait être à l'origine d'échanges génétiques, ce qui mettrait en péril l'intégrité du génome. La plupart des bactéries possèdent des enzymes de restriction et d'autres nucléases destinées à dégrader l'ADN étranger. Dans cette expérience, pour s'assurer que l'ADN entrant ne serait pas dégradé, les chercheurs ont choisi une souche d'*E. coli* receveuse renfermant une mutation dans les gènes codant pour les enzymes de restriction.

La captation d'ADN purifié qui entraîne un échange génétique est appelée **transformation génétique** (cf. § « **Transformation génétique** »). Chez *E. coli*, la transformation est un évènement relativement rare et dans certaines conditions de laboratoire, seule une petite fraction des bactéries d'une population (10^{-3}) est susceptible de contenir de l'ADN du donneur. Etant donné qu'il existe moins d'une bactérie transformée sur 1000 qui contient les gènes qui nous intéressent, il est important de se débarrasser des bactéries qui ne captent aucun ADN. Pour détecter les bactéries transformées stables c'est-à-dire les souches d'*E. coli* contenant de l'ADN de *Y. pseudotuberculosis*, une stratégie simple a été utilisée. Le vecteur de clonage a été choisi pour une propriété facilement détectable, la présence d'un gène de résistance à un antibiotique, l'ampicilline. Seules les bactéries ayant acquis le plasmide sont capables de croître dans un milieu gélosé

contenant de l'ampicilline. La résistance à l'ampicilline est donc un **marqueur sélectif** qui a permis aux chercheurs d'isoler des bactéries receveuses ayant capté de l'ADN du donneur.

Il faut noter que chaque clone résistant à l'ampicilline (soit une colonie sur gélose), est susceptible de contenir un fragment de restriction de *Y. pseudotuberculosis* différent, et donc un ou des gènes différents de ce micro-organisme. L'ensemble de ces clones porte le nom de **banque génomique** du micro-organisme donneur (Fig. 4.5). A ce stade de l'étude, les chercheurs n'ont pas encore obtenu une culture pure d'*E. coli* contenant le ou les gènes codant pour l'invasion.

Création d'une banque génomique

Figure 4.5. Création d'une banque génomique. L'ADN d'une bactérie est découpé en fragments de restriction (de A à E), qui se lient à l'ADN d'un phage. Après liaison covalente, ces molécules sont introduites, in vitro, dans un phage mature qui peut être utilisé pour infecter des bactéries receveuses.

SELECTIONNER LE CLONE RECHERCHÉ

Comment isoler les clones contenant le ou les gènes codant pour l'invasion parmi le grand nombre d'autres gènes? Les clones recherchés pourraient être identifiés en sélectionnant un grand nombre de colonies, c'est-à-dire en les testant pour leur capacité à envahir les cellules de mammifères. Cette approche grossière s'avère extrêmement laborieuse, car, dans ce cas, il faudrait tester individuellement des milliers de colonies. Bien entendu, un travail aussi fastidieux, ne peut être accompli que lorsqu'il n'existe pas d'autre technique pour repérer les clones recherchés. Il faut noter que la sélection de clones résistants aux antibiotiques permet de tester uniquement les bactéries qui ont capté l'ADN du milieu, ce qui est 1000 fois plus économique en matière de temps.

Dans cette étude, on ne s'est pas contenté de sélectionner les cultures résistantes à l'ampicilline, mais on a également **sélectionné** celles qui étaient capables de pénétrer dans les cellules animales (**Etape 4**). Des clones Inv+ ont été sélectionnés parmi une majorité de clones Inv-, de la manière suivante (Fig. 4.6): les souches d'*E. coli* receveuses ont été testées pour leur capacité à envahir des cellules humaines en culture. Les bactéries non invasives, situées à l'extérieur des cellules, ont été éliminées par lavage avec un tampon froid. Les bactéries restantes ont été mises en culture, et pour être sûr qu'elles ne sont pas passées au travers de l'étape de sélection, elles ont été retestées pour leur capacité à envahir les cellules animales. Les bactéries sélectionnées à l'issue de ce test ont été considérées comme porteuses du gène *inv* et désignées comme étant Inv+. Cette sélection permet d'isoler une bactérie douée du pouvoir d'invasion sur des milliers de batéries incapables d'envahir les cellules. Ainsi plusieurs clones Inv+ ont été obtenus et utilisés pour des études ultérieures. Dans un test comparatif, on a montré que les souches d'*E. coli* porteuses du gène *inv* pouvaient pénétrer à l'intérieur des cellules avec la même efficacité que la souche parentale de *Y. pseudotuberculosis*, alors que la souche parentale d'*E. coli* (dépourvue du gène *inv*) avait un très faible pouvoir de pénétration à l'intérieur des cellules (Tableau 4.1).

Cette méthode de sélection ne permet pas de différencier les bactéries qui résistent au lavage parce qu'elles sont simplement attachées à la surface de la cellule hôte, de celles qui sont réellement devenues intracellulaires. C'est pourquoi la technique de sélection a été affinée afin de mettre en évidence les bactéries vraiment invasives. Les chercheurs ont donc utilisé le fait **que la gentamicine ne pénètre pas dans les cellules de mammifères**. L'antibiotique a été rajouté après pénétration des bactéries à l'intérieur des cellules; ainsi, les bactéries restées à l'extérieur des cellules ont été tuées par la gentamicine, alors que celles qui avaient pénétré, ont survécu au traitement. La capacité des bactéries **Inv+** à pénétrer à l'intérieur des cellules de mammifères a été confirmée par la suite, en observant les bactéries intracellulaires sur coupes minces en microscopie électronique (Fig. 4.7).

Figure 4.6. Sélection des bactéries contenant un gène *inv* cloné. Les différentes étapes de la procédure de sélection.

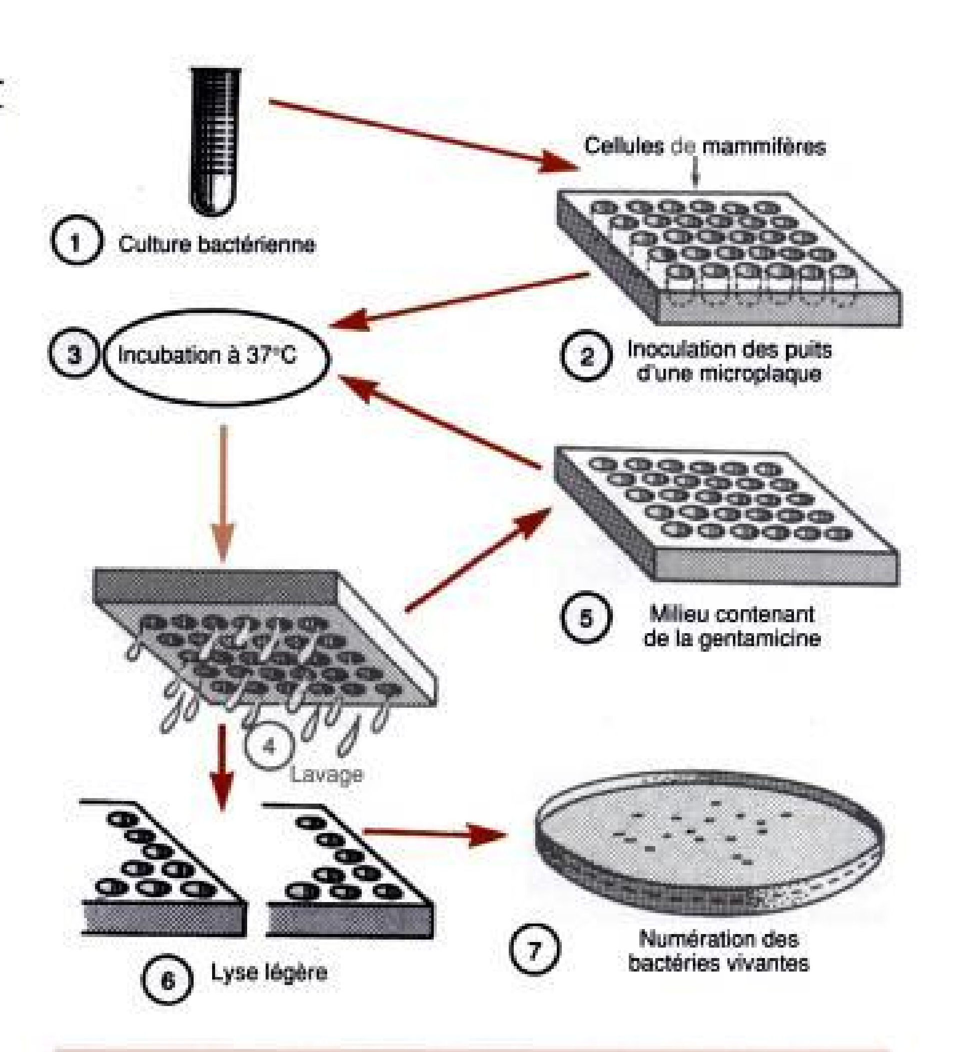


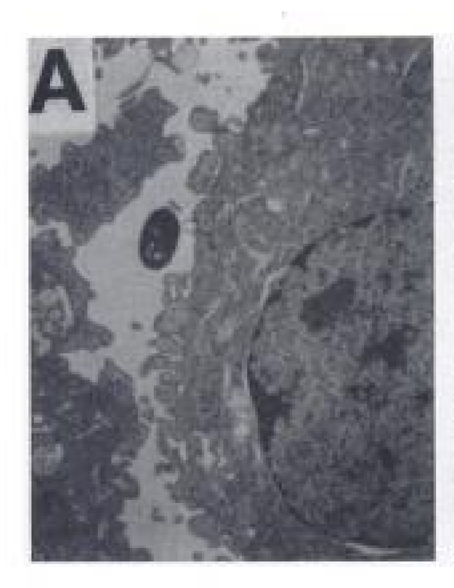
Tableau 4.1. Le locus *inv* code pour un attachement efficace aux cellules Hep 2.

Souche	% de liaison 0°C	37°C
Souche de *Y. pseudoturberculosis* parentale	40,1	43,3
E. coli + plasmide *inv*	38,3	42,5
E. coli + plasmide mutant *inv*	0,8	1,0

COMMENT DÉMONTRER QUE LE GÈNE INV CODE POUR LA PROTÉINE INV?

Une fois les clones Inv+ d'*E. coli* obtenus, les chercheurs ont commençé à étudier l'invasine. Comparant le profil protéique des membranes préparées à partir de souches Inv+ et Inv-, ils ont découvert que les bactéries Inv+ avaient un composant supplémentaire, révélé par une nouvelle bande sur électrophorèse en gel de polyacrylamide (PAGE). Cette protéine, de **103 000 daltons** de poids moléculaire, a été localisée, après fractionnement, dans la **membrane externe** des bactéries Inv+. L'invasine est-elle la protéine responsable de la pénétration des souches Inv+? Pour répondre à cette question, les chercheurs ont tenté de comparer les données biochimiques et génétiques.

L'une des premières déterminations, à ce stade, a été **d'identifier le gène responsable de l'invasion** dans l'ADN cloné des souches Inv+. La façon la plus directe pour identifier le gène codant pour une protéine spécifique, est de juxtaposer la séquence de l'ADN et celle de la protéine. Pour conclure qu'un gène



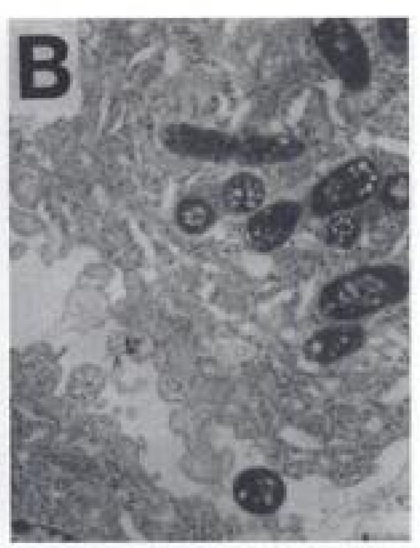


Figure 4.7. Observation au microscope électronique de coupes minces de cellules de mammifères, incubées avec des souches bactériennes. A. Coupes minces de cellules animales incubées avec une souche de *Y. pseudotuberculosis inv-*. Remarquez que la souche bactérienne n'est pas retrouvée à l'intérieur des cellules et que l'unique bactérie visible dans ces coupes n'est pas au contact de la cellule. **B.** Coupe montrant le cytoplasme d'une cellule infectée par une souche de *Y. pseudotuberculosis* inv+.

code pour une protéine particulière, il faut que la séquence d'acides aminés **corresponde exactement à la séquence** de l'ADN, selon les règles de la génétique. En réalité, établir la correspondance entre les deux séquences peut s'avérer difficile. La stratégie habituelle est de procéder par étapes, la première étant d'**estimer la longueur de la protéine et du gène**. Si une protéine peut être identifiée par une bande spécifique sur une électrophorèse en gel de polyacrylamide, il est facile d'évaluer son **poids moléculaire approximatif.** De la même façon, la taille du gène peut être déterminée par des techniques génétiques, nous le verrons par la suite. Ainsi, même avant de connaître la séquence du gène, il est souvent possible de déterminer si une protéine et un gène correspondent en taille moléculaire (**Etape 5**).

Par la suite, lorsque la séquence de la portion d'ADN est connue, la présence éventuelle d'un gène peut être établie après examen de cette séquence (Fig. 4.8). Un gène peut être défini comme la séquence d'ADN qui se trouve entre un codon de départ (celui qui code pour le premier acide aminé de la protéine) et un codon de terminaison, tous deux appartenant au même cadre de lecture (c'est-à-dire qu'ils sont séparés uniquement par des triplets de bases). La portion d'ADN définie par un codon de départ et un codon terminal est connue sous le nom de **cadre ouvert de lecture.**

Au tout début d'une étude, le séquençage d'un long fragment d'ADN demande beaucoup de temps. En pratique, la région contenant le gène est d'abord délimitée. On peut déterminer la taille du gène grâce à une technique appelée **cartographie des délétions** (Fig. 4.9). Cette technique est basée sur l'utilisation de **délétions génétiques**, obtenues in vitro en coupant des portions de la région de l'ADN concernée, en deux sites, grâce à des enzymes de restriction. Le fragment qui en résulte est éliminé et les extrémités restantes sont **reliées** pour donner une région raccourcie. En utilisant différentes enzymes de restriction, on peut obtenir des **fragments d'ADN délétés** de différentes tailles. Si on les introduit dans une bactérie donneuse, les délétions qui s'étendent à des régions essentielles du gène seront inactives. Dans le travail présent, on pouvait s'atten-

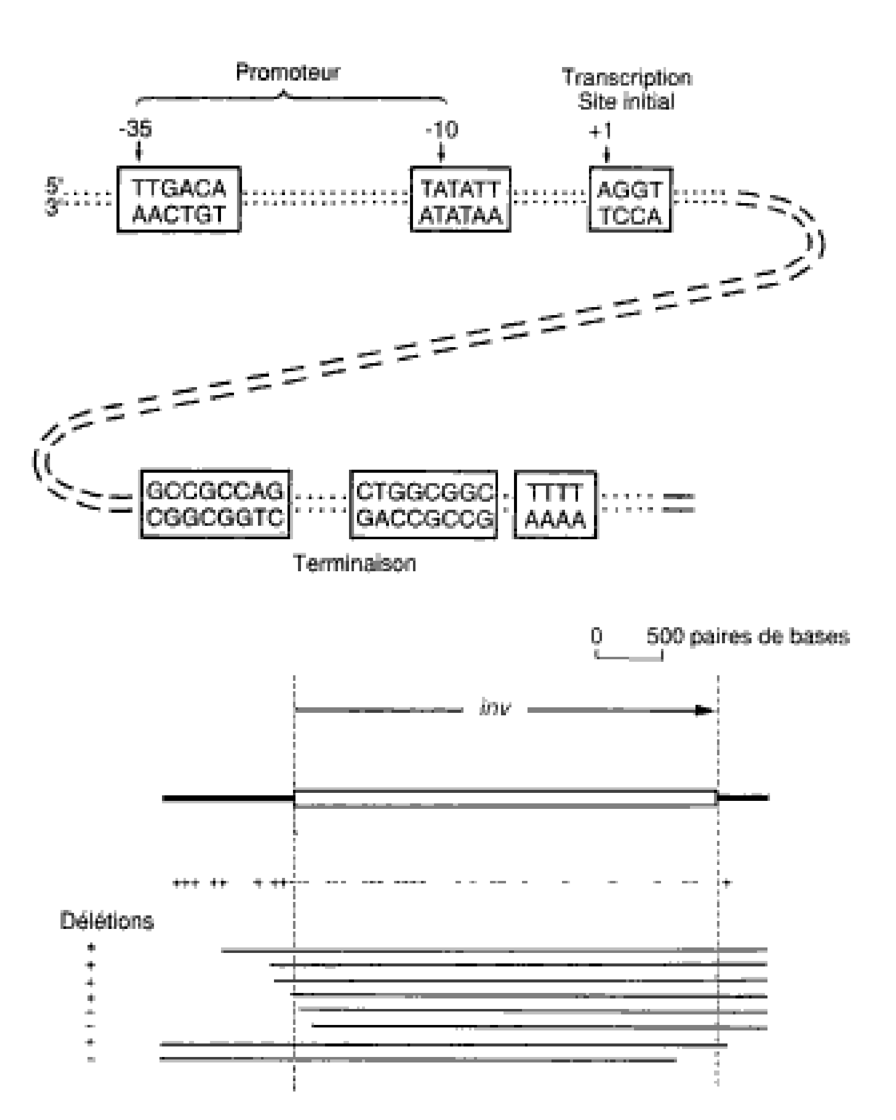


Figure 4.8. Cadre ouvert de lecture définissant un gène sur une séquence d'ADN. Le site de reconnaissance du promoteur est défini par six paires de bases en position -35, et six paires de bases en position -10, par rapport au début de la transcription (position +1). Le site de terminaison est une séquence répétitive inversée de huit paires de bases suivie immédiatement par quatre paires de bases A-T. Ces séquences ne sont pas identiques dans tous les gènes et diffèrent quelque peu au niveau de certaines séquences consensus. Les *pointillés* au niveau du promoteur et du site du début de la transcription représentent des variations de bases d'un gène à l'autre. La longueur *du segment situé entre le début de la transcription et le site de terminaison* dépend de la longueur du gène.

Figure 4.9. Cartographie des délétions. Cartographie physique et génétique de la région *inv* codée par un plasmide contenant un fragment d'ADN chromosomique de *Y. pseudotuberculosis.* Sont représentés la cartographie de restriction de l'ADN chromosomique présent sur le plasmide, les sites des mutations dues à des délétions, et les phénotypes de ces délétions. (-): délétions entraînant une incapacité des souches d'*E. coli* contenant ce plasmide, à pénétrer à l'intérieur de cellules de mammifères. (+): délétions n'ayant aucun effet sur le phénotype de la pénétration dans les cellules. *Espace représenté par un rectangle vide:* région de l'ADN codant pour le gène *inv* tel qu'il a été déterminé par les mutations de délétions. Les lignes horizontales correspondent à l'ADN des plasmides ayant subi des délétions.

dre à ce que les délétions au niveau du gène *inv* rendent les bactéries receveuses Inv-, alors que les délétions situées à l'extérieur du gène n'auraient pas cette action (Fig. 4.9). La quantité délétée a pu être déterminée en mesurant l'ADN restant, et il a été possible, ainsi, d'établir la longueur approximative du gène. Cette information a permis d'isoler une région du chromosome contenant le gène, qui, étant donné sa taille, pouvait être facilement séquencée.

Lorsque la séquence de la région d'ADN contenant le gène *inv* a été examinée, on a mis en évidence un cadre de lecture de 2964 bases de long. S'agissait-il du gène *inv*? Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, le poids moléculaire de l'invasine a été évalué à 103 000 daltons. Avec ce poids moléculaire, on peut déterminer la taille du gène *inv*. Si l'on considère que le poids moléculaire moyen des acides aminés de la protéine est à peu près de 10^2 daltons, l'invasine devrait être constituée d'environ 990 acides aminés. Etant donné que trois nucléotides sont nécessaires pour coder un seul acide aminé, le gène doit avoir 990 x 3 soit 2970 bases de long, ce qui correspond aux renseignements donnés par le séquençage. Ainsi, ces mesures indiquent que le gène *inv* correspond, en longueur, à l'invasine, et que donc il code bien pour cette protéine. Ce point a été définitivement confirmé quand la séquence de ce gène et la séquence de

l'invasine ont été juxtaposées: la séquence des codons correspondait exactement à celle des acides aminés.

MUTATIONS AU NIVEAU DU GÈNE INV

Jusqu'à présent, les expériences étaient menées avec le gène sauvage (normal) codant pour l'invasine. Lorsqu'on l'introduit dans un micro-organisme de substitution qui en est normalement dépourvu (comme *E. coli*), le gène *inv* le rend apte à pénétrer dans les cellules de mammifères. Cependant, Il n'est pas prouvé qu'il soit responsable de l'invasion chez le micro-organisme d'origine, *Y. pseudotuberculosis*. En effet, les deux espèces impliquées diffèrent considérablement par leur composition antigénique (elles ne sont pas **isogéniques**) et il est possible que, dans l'une des espèces, l'invasine agisse avec un autre produit de gène pour faciliter l'invasion. En d'autres termes, on peut se demander si l'invasine fonctionne chez son hôte naturel, *Y. pseudotuberculosis* de la même façon que chez *E. coli*?

Pour éclaircir ce point, le gène *inv* cloné a été muté (cf. § « **Mutants** » et § « **Mutation** ») et réintroduit dans la souche de *Y. pseudotuberculosis* originale. Les bactéries contenant le gène muté sont devenues incapables de pénétrer dans les cellules, démontrant que le gène *inv* lui-même était nécesssaire à l'invasion des cellules (Tableau 4.2).

Il a été possible également de créer des mutations par insertion de **transposons** sur le plasmide contenant le gène *inv* chez *E. coli*. Les transposons sont des éléments génétiques mobiles qui peuvent s'insérer, souvent au hasard, sur un chromosome ou un plasmide (cf. § « **Transposons** »). L'insertion d'un transposon dans un gène augmente sa taille de façon artificielle et interrompt le gène. Les souches qui portent ce type de mutation sont connues sous le nom de **mutants d'insertion**. Dans cette étude, des mutants d'insertion ont été fabriqués, réintroduits à l'intérieur de *Y. pseudotuberculosis*, et le gène *inv* type sauvage a été remplacé sur le chromosome (**Etape 6**). De quelle façon? La première étape à été de réintroduire l'ADN chez *Y. pseudotuberculosis*. Les moyens génétiques qui peuvent être utilisés avec ce micro-organisme ne sont pas aussi développés qu'avec *E. coli*; c'est ainsi que la transformation ou la transduction ne peuvent être utilisées pour le transfert de matériel génétique (cf. § « **Transduction** »). Mais il est possible de transférer de l'ADN chez *Y. pseudotuberculosis* à partir d'*E. coli*, par contact entre les bactéries (cf. § « **Conjugaison** »).

Une fois l'ADN muté introduit chez *Y. pseudotuberculosis*, un problème s'est posé car le **gène *inv* sauvage résident** masquait le déficit dû à la mutation; c'est-à-dire que si les deux formes étaient présentes, le type sauvage du gène pouvait être dominant par rapport au gène mutant. Les chercheurs ont résolu le problème

Tableau 4.2. Les mutants incapables de pénétrer dans les cellules sont également déficients pour l'attachement aux cellules de mammifères.

Contenu plasmidique	Phénotype de la pénétration dans les cellules[a]	% de liaison
Gène *inv*	+	39,0
Absence de gène *inv*	–	0,34
Gène *inv* muté	–	0,54

[a] La pénétration à l'intérieur des cellules est mesurée en favorisant l'attachement des bactéries aux cellules Hep-2 et, après une incubation de 200 minutes, en traitant les cellules avec de la gentamicine. Cet antibiotique ne pénètre pas dans les cellules Hep-2; il tue donc les bactéries extracellulaires mais ne tue pas les bactéries intracellulaires. Les bactéries ayant pénétré à l'intérieur des cellules peuvent être dénombrées par une numération des bactéries vivantes sur un milieu gélosé approprié.

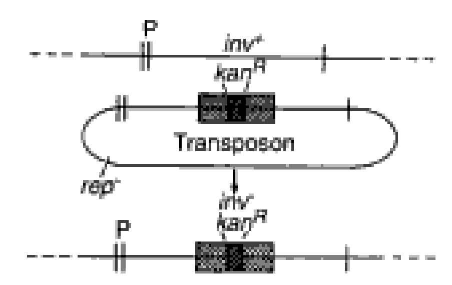


Figure 4.10. Remplaçement du gène *inv+* type sauvage par un mutant inv-. Une souche de *Y. pseudotuberculosis* type sauvage a été transformée avec un plasmide incapable de répliquer (rep-) transportant un gène *inv* inactivé par insertion d'un transposon. Le transposon transporte aussi un gène pour la résistance à la kanamycine (kan^R). Les souches transformées stables ont été sélectionnées pour leur caractère de résistance à la kanamycine. De telles souches ont subi un double croisement génétique entre le chromosome et le plasmide au niveau de leur région d'homologie, le gène *inv*. Elles ont un phénotype inv- car le gène mutant *inv-* s'est substitué au type sauvage *inv+*.

en éliminant le gène sauvage résident et en le remplaçant par la forme mutée. Pour cela, ils ont utilisé un plasmide porteur d'un gène *inv* inactivé par insertion d'un transposon. Ce plasmide possèdait trois propriétés majeures:

1. Le transposon inséré au niveau du gène *inv* était porteur d'un gène de résistance à la kanamycine.

2. Le plasmide a été modifié de manière à avoir un défaut dans un gène nécessaire à la réplication chez *Y. pseudotuberculosis* d'où sa disparition rapide dans la population receveuse. Pour survivre, le gène *inv* défectueux situé sur le plasmide, devait s'intégrer au chromosome de *Y. pseudotuberculosis*.

3. L'intégration a été rendue possible par le fait que le plasmide transportait suffisamment d'ADN de *Y. pseudotuberculosis* pour permettre la recombinaison homologue entre le plasmide et l'ADN chromosomique (Fig. 4.10).

Les évènements de recombinaison ayant lieu de part et d'autre du transposon ont conduit à l'excision du gène *inv+* résident (cf. § « **Recombinaison** ») et à son remplacement par la forme mutée du gène. Il en est résulté une souche de *Y. pseudotuberculosis* ne possèdant qu'un gène *inv* inactif sur son chromosome et résistant à la kanamycine (Fig. 4.10). Le phénotype de cette nouvelle souche est le phénotype Inv- Kan^R.

Cette nouvelle souche de *Y. pseudotuberculosis* a une capacité très réduite de pénétrer dans les cellules de mammifères. L'efficacité de la pénétration de cette souche représente 0,1% de celle de la souche parentale Inv+. Cette expérience a été menée avec des souches isogéniques, c'est-à-dire de souches bactériennes ne se différenciant les unes des autres que par un gène donné. La comparaison des propriétés phénotypiques de souches isogéniques, chez des modèles animaux appropriés, est un outil puissant pour définir les bases moléculaires de la pathogénie bactérienne.

Les mesures quantitatives ont été confirmées par l'observation, en microscopie électronique, de coupes minces préparées à partir de l'infection de cellules par ces bactéries. C'est ainsi que les auteurs ont été incapables de trouver des bactéries intracellulaires lorsque les cellules de mammifères étaient incubées avec des mutants de *Y. pseudotuberculosis* Inv- (Fig. 4.7), par opposition au grand nombre de bactéries intracellulaires observé chez les souches parentales Inv+. Les rares bactéries Inv- qui pouvaient être vues dans ces coupes minces étaient toujours localisées à l'extérieur des cellules de mammifères.

COMBIEN DE GÈNES CODENT POUR L'INVASION?

Les résultats du séquençage de l'ADN ainsi que les expériences de dosage de la protéine, suggèrent fortement que le gène *inv* est unique. Les auteurs ont découvert que toutes les mutations d'insertion localisées dans le locus *inv* appartenaient au **même groupe de complémentation**. Cela signifie que pour déterminer si l'invasion peut être codée par plus d'un gène, ces chercheurs ont effectué un **test de complémentation**. Le test de complémentation consiste à introduire deux **mutations séparées** dans la même bactérie. Dans cette étude, l'une des mutations était localisée sur le chromosome, l'autre sur un plasmide. Dans ces conditions, si l'activité *inv* était portée par deux gènes codant pour deux protéines distinctes, A et B, le gène A de l'un des mutants aurait pu compenser les produits du gène B et vice-versa. Et il y aurait eu synthèse d'une protéine A et d'une protéine B, les deux mutations pouvant se compenser l'une l'autre. La

bactérie aurait alors eu le phénotype invasif. Au contraire, si l'activité n'était déterminée que par un seul gène, il n'aurait pas pu y avoir de compensation entre les deux gènes. Bien entendu, lorsque les chercheurs ont effectué des tests de complémentation avec plusieurs paires de mutants *inv*-, ils n'ont jamais réussi à restaurer l'invasion, ce qui suggère fortement que l'activité est codée par un seul gène et médiée par un seul produit de gène.

COMMENT SAVONS-NOUS QUE LA PROTÉINE CODÉE PAR LE GÈNE INV EST DIRECTEMENT RESPONSABLE DE L'INVASION?

Même si l'approche génétique est très puissante, elle n'apporte pas, par elle-même, la preuve irréfutable que le produit protéique du gène *inv* est directement responsable du phénotype de l'invasion. Le gène *inv* pourrait agir indirectement, à la fois chez *Y. pseudotuberculosis* et chez *E. coli*. Des recherches plus poussées avec de l'invasine purifiée ont montré que cette protéine agit directement sur la première étape de la pénétration dans les cellules de mammifères, c'est-à-dire l'attachement à la surface des cellules. De plus, il a été montré que les cellules de mammifères en suspension ont la capacité de se lier à de l'invasine purifiée fixée sur une surface de cellulose, et non à d'autres protéines bactériennes (**Etape 7**). La protéine est donc directement responsable de l'adhérence des bactéries à la surface des cellules des mammifères.

Des études ultérieures ont montré que le mécanisme de pénétration de *Y. pseudotuberculosis* dans les cellules de l'hôte est plus compliqué qu'on ne l'avait imaginé en premier lieu. On a découvert, par exemple, que la synthèse d'invasine dépendait de la température de culture de l'organisme. A la température du corps, relativement peu d'invasine est synthétisée, alors que les bactéries cultivées à 25 °C fabriquent une grosse quantité de cette protéine. Cette découverte suggère que l'invasine est fabriquée par les bactéries dans l'environnement (nourriture, eau) et que cette protéine est particulièrement impliquée dans la première étape de la maladie chez l'homme, c'est-à-dire la pénétration des bactéries dans les cellules intestinales. Une fois dans l'organisme, la synthèse d'invasine est arrêtée par la température élevée, et il est possible que l'entrée dans d'autres cellules soit dictée par des protéines autres que l'invasine. D'autres études émanant de différents laboratoires ont démontré l'existence de ces protéines. Les auteurs suggèrent que l'invasine, en étant extrêmement active dans la pénétration, peut favoriser la phagocytose des bactéries et leur éventuelle destruction. Ainsi, le micro-organisme peut utiliser, dans un premier temps, le système puissant de l'invasine, mais ensuite il doit utiliser des moyens plus subtils pour pénétrer à l'intérieur d'autres cellules de l'hôte. Ce type de régulation sophistiqué a déjà été mis en évidence dans les différentes étapes de l'installation d'une maladie infectieuse.

Les expériences menées chez *Y. pseudotuberculosis* démontrent comment l'utilisation combinée de la génétique, de la biochimie, et de la biologie moléculaire nous aide à mieux comprendre les mécanismes de la pathogénie microbienne. Dans les cas où le facteur de virulence principal est une toxine (comme nous le verrons dans les chapitres suivants), l'approche biochimique est souvent le moyen le plus direct pour déterminer le mécanisme de pathogénie. Mais, quand on a affaire à des interactions microbe-hôte plus complexes, c'est l'approche génétique qui est la plus intéressantes car elle permet une analyse plus fine des différents facteurs impliqués.

Définitions

Facteur de virulence. Ce terme, au sens strict, se réfère à des substances produites par un micro-organisme qui peut être pathogène pour l'homme. Les toxines bactériennes constituent un exemple classique de facteurs de virulence (Chapitre 9). Plus récemment, ce terme a été redéfini comme désignant n'importe quel composant d'un microbe qui est nécessaire ou qui potentialise sa capacité à provoquer une maladie. Par cette définition au sens large, même une substance qui, purifiée, est non toxique pour les tissus de l'hôte, peut quand même être considérée comme un facteur de virulence si son absence doit rendre le microbe significativement moins apte à provoquer une maladie (moins virulent). Sont exclus de cette définition tous les gènes (et produits de gènes) qui sont essentiels pour la croissance normale du microbe. Ainsi, un facteur nécessaire à la bactérie pour sa croissance sur un milieu artificiel n'est pas considéré comme étant un facteur de virulence, alors qu'un facteur qui potentialise la capacité de la bactérie à envahir le sang, chez l'homme, est un facteur de virulence. Les toxines, qui sont des facteurs de virulence classiques, étaient traditionnellement étudiées biochimiquement. La relation structure-activité a donc été évaluée pour déterminer avec précision le « site d'activité » de la molécule de toxine et son mode de fonctionnement. Mais une évaluation de tous les facteurs de virulence est maintenant à l'étude, surtout d'un point de vue génétique. La caractéristique principale de ces travaux est la comparaison de souches isogéniques, dans le modèle approprié d'infection. Des souches isogéniques consistent en un parent de type sauvage et une souche dérivée qui est identique génétiquement au type sauvage, excepté une mutation. Il y a toutes sortes de modèles d'infection, depuis l'animal de laboratoire qui va développer une maladie typique, jusqu'à la culture de tissus ou de cellules. Ces dernières peuvent être envahies, les germes peuvent y adhérer, s'y propager ou échapper aux mécanismes de défense (quand il s'agit de cellules phagocytaires ou d'autres cellules de défense de l'organisme).

La **virulence**, ou la capacité de causer une maladie infectieuse, est toujours multifactorielle, étant donné la complexité du processus des maladies infectieuses. A chaque étape de ce processus, différents facteurs de virulence sont nécessaires aux micro-organismes pathogènes pour causer une maladie. A l'heure actuelle, des questions importantes restent en suspens.

- Quels sont les facteurs de virulence impliqués dans l'infection qui ont un intérêt?
- Sur un plan biochimique et physiologique, comment ces facteurs sont-ils impliqués dans l'installation de la maladie?
- Comment un agent infectieux s'adapte-t-il aux changements de l'environnement? En particulier, existe-t-il des signaux spéciaux de l'environnement qui sont interprétés par le micro-organisme de manière à déclencher ou à arrêter le fonctionnement de certains gènes? Comment ce signal est-il traduit?

Chaque agent infectieux a sa propre façon d'assurer un certain nombre de fonctions. Néanmoins, il est maintenant reconnu que beaucoup de germes ont le même comportement face à des problèmes similaires. Dans les chapitres qui vont suivre, ces généralités seront exposées sous forme de modèles représentatifs de l'ensemble de la pathogénie cellulaire et moléculaire.

Enzymes de restriction. Ces nucléases sont des « ciseaux magiques » qui coupent les deux brins d'ADN au niveau de séquences spécifiques, produisant des morceaux d'ADN de différentes longueurs. La longueur d'un fragment

dépend de la distance entre deux séquences de reconnaissance. Si l'une des séquences d'un brin d'ADN est mutée, la coupure n'aura pas lieu au niveau de cette séquence et le fragment généré sera plus long. Etant donné qu'un changement au niveau d'une seule base peut éliminer un site ou en créer un nouveau pour une enzyme particulière, les fragments spécifiques générés par une enzyme de restriction peuvent être de longueurs différentes, reflétant des différences entre individus à l'intérieur d'une population. Ce **polymorphisme dans la longueur des fragments de restriction** (RFLP) est utilisé pour identifier des individus, par exemple en médecine légale.

Plusieurs centaines d'enzymes de restriction avec différentes spécificités sont disponibles. La séquence reconnue par une enzyme de restriction peut avoir quatre, cinq ou plusieurs bases de long. Le nombre de coupures faites dans un fragment d'ADN dépend de la fréquence avec laquelle l'enzyme rencontre cette séquence particulière; ainsi des enzymes reconnaissant des séquences courtes, les plus abondantes, effectuent plus de coupures que celles reconnaissant des séquences longues. Par exemple, une enzyme reconnaissant une séquence de quatre bases fera des coupures en moyenne une fois tous les 256 nucléotides ($1/4^4$), alors qu'une enzyme qui reconnaît une séquence de six bases fera des coupures en moyenne une fois tous les 4096 nucléotides ($1/4^6$). En choisissant l'enzyme appropriée, l'ADN d'un micro-organisme peut être divisé en **fragments de restriction** plus ou moins longs. Beaucoup d'enzymes de restriction coupent les brins d'ADN en formant des extrémités à bouts cohésifs capables de se chevaucher, alors que d'autres font une coupure très nette sur les deux brins, donnant des extrémités franches (Fig. 4.2).

Les enzymes de restriction sont devenues de simples outils de laboratoire mais elles servent, à l'origine, à protéger les espèces qui les synthétisent, des ADN étrangers. Comment les enzymes de restriction font-elles la différence entre leur propre ADN et un ADN étranger? Mis à part la synthèse d'enzymes de restriction spécifiques, chaque espèce est aussi capable de modifier la séquence d'ADN correspondante, par méthylation. L'ADN méthylé de la bactérie est résistant à l'enzyme de restriction, alors que l'ADN étranger non méthylé est clivé par cette enzyme. De tels systèmes protègent les cellules, par exemple, de la destruction par des ADN viraux.

Transformation génétique (et autres moyens de transfert génétique). La transformation consiste en un échange de matériel génétique chez les bactéries par l'intermédiaire d'ADN nu. Certaines bactéries captent de l'ADN spontanément à partir du milieu et l'incorporent dans leur génome. De telles souches sont dites compétentes. Les bactéries ne sont pas forcément compétentes à tout moment et la compétence peut être une propriété inductible. Les pneumocoques, par exemple, deviennent compétents lorsque leur culture atteint la phase stationnaire de croissance. Certains d'entre eux sécrètent alors une protéine appelée **facteur de compétence** qui induit la compétence chez les bactéries présentes dans leur environnement. Le facteur de compétence agit en exposant à la surface des bactéries des protéines qui lient l'ADN.

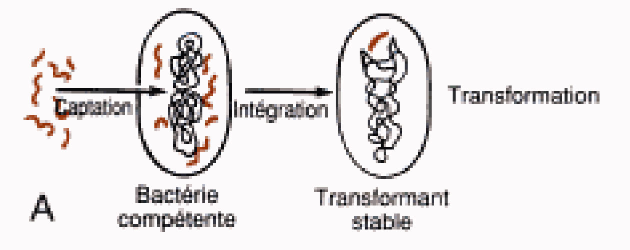
D'autres espèces n'ont pas de mécanisme naturel pour la captation d'ADN mais peuvent incorporer l'ADN en modifiant leurs propriétés de surface. Dans le cas d'*E. coli*, en augmentant d'une part la force ionique du milieu et d'autre part la température, on peut changer ses propriétés de perméabilité membranaire et permettre à cette espèce normalement réfractaire, de capter de l'ADN. C'est un exemple de compétence artificiellement induite et cette technique est très utilisée dans les expériences de manipulations génétiques.

Comment les bactéries compétentes s'assurent-elles que l'ADN d'autres espèces ne s'incorpore pas dans leur génome? Il existe plusieurs mécanismes autres que les enzymes de restriction, permettant à la bactérie de distinguer le

« soi » du « non-soi ». Certains de ces mécanismes fonctionnent au niveau intracellulaire; d'autres agissent avant que l'ADN ne pénètre dans la bactérie. Certaines espèces de bactéries telles que les pneumocoques ne sont pas discriminantes dans leur captation d'ADN. Une fois lié à la surface, l'ADN est découpé par des nucléases en petits fragments (de six ou huit kilobases). L'un des fragments d'ADN est dégradé et l'autre est capté. Le brin d'ADN intracellulaire va se combiner avec le génome de la bactérie receveuse, uniquement s'il possède à peu près la même séquence de bases, c'est-à-dire s'il est homologue. Un ADN hétérologue est rapidement dégradé.

D'autres espèces de bactéries, telles qu'*Haemophilus influenzae*, sont plus discriminantes et captent l'ADN uniquement à partir d'espèces identiques ou apparentées. Comment cette espèce reconnaît-elle un ADN homologue? Sur sa membrane, *Haemophilus* transporte une protéine qui se lie spécifiquement à une séquence de 11 paires de bases, très fréquente dans l'ADN des *Haemophilus* mais qui est absente chez les autres espèces. Il faut noter qu'une séquence de 11 paires de bases survient au hasard une fois toutes les 4^{11} paires de bases (environ 5 millions de bases). Un chromosome bactérien-type est constitué environ de 3 à 5 millions de paires de bases de long. C'est donc un évènement rare chez ce micro-organisme. Chez *Haemophilus*, comme chez beaucoup d'autres bactéries Gram négatif, l'ADN est capté sous la forme double brin, mais seul un brin participe à la recombinaison avec le génome de l'hôte.

La transformation n'est pas la seule façon d'introduire des gènes étrangers dans une bactérie (Fig. 4.11). L'ADN peut être introduit par l'intermédiaire d'un **bactériophage** ou d'un **phage** (cf. § « **Bactériophages** »). Ce procédé, le transfert de gènes par un phage, est connu sous le nom de **transduction** (cf. § « **Transduction** »). Le troisième mode important par lequel l'ADN étranger est capté par un hôte, la conjugaison, implique le contact bactérie à bactérie. Le choix de la technique utilisée pour introduire



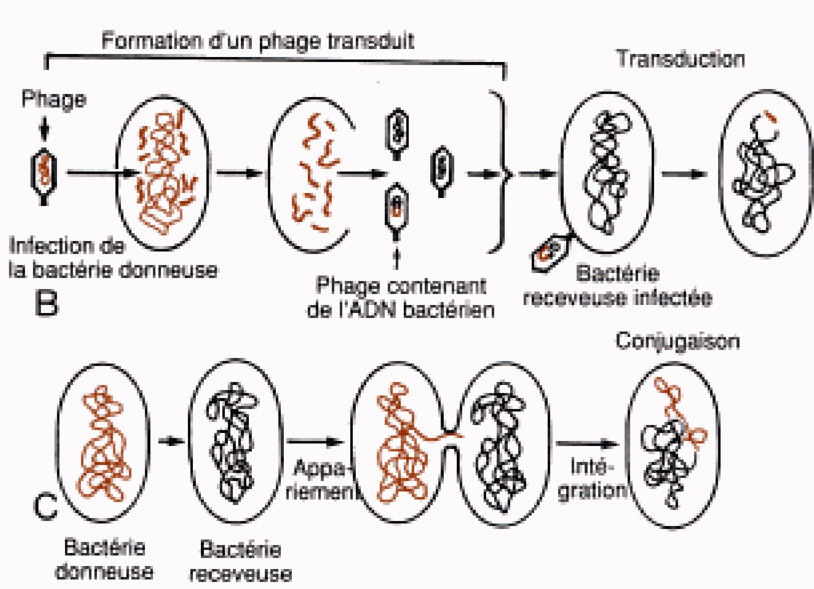


Figure 4.11. Modes d'introduction d'ADN dans les bactéries. A. Transformation par un ADN nu. **B.** Transduction par un phage. **C.** Conjugaison par contact bactérie à bactérie.

l'ADN dépend de la bactérie receveuse et des détails de la stratégie expérimentale.

Plasmides. Les plasmides sont des molécules d'ADN double brin, extrachromosomiques, douées de réplication autonome. Ils constituent un supplément non indispensable au matériel génétique de la plupart des bactéries, mais ils codent souvent pour des propriétés nécessaires à la survie dans certains environnements. Les propriétés dues à des plasmides et qui sont les plus utiles d'un point de vue médical sont la résistance aux antibiotiques et les facteurs de virulence, dont la production de toxines. Il existe plusieurs types de plasmides qui diffèrent par leur taille, les gènes qu'ils renferment, et leur capacité à se transférer d'une bactérie à l'autre. Certains d'entre eux transportent quelques centaines de gènes alors que d'autres n'en ont environ que cinq. Comme le chromosome bactérien, les plasmides régulent leur propre réplication. Ainsi, chacun d'entre eux constitue sa propre entité de réplication indépendante appelée **réplicon**, qui possède sa propre **origine de réplication** et ses protéines de régulation.

Le nombre de plasmides par bactérie dépend de la façon dont leur réplication est liée à celle du chromosome. Dans certains cas, la connexion est étroite et le nombre de plasmides (**nombre de copies**) est faible, soit environ un ou deux par bactérie. Ce type de contrôle est caractéristique des grands plasmides. Les petits plasmides sont généralement présents en grand nombre, quelquefois jusqu'à 50 à 100 copies par bactérie. De telles bactéries sont utiles dans les manipulations génétiques où l'on veut exprimer le produit d'un gène particulier en grande quantité.

Certains plasmides dirigent leur propre transfert entre bactéries de même espèce ou d'espèce différente. Ce sont les **plasmides conjugatifs** (cf. § « **Conjugaison** »). Le facteur F, impliqué dans la conjugaison chez *E. coli*, est l'exemple le plus étudié. De tels plasmides transportent des gènes codant pour des produits tels que les pili sexuels, qui sont impliqués dans le contact entre bactéries. De nombreux plasmides responsables de la résistance vis-à-vis d'un antibiotique (plasmides R) sont également conjugatifs. Ceux qui, en plus, sont capables de répliquer sans distinction, chez différents hôtes, sont les plus à même de répandre la résistance aux antibiotiques chez des espèces de bactéries non apparentées. De tels plasmides ont contribué à l'augmentation importante de la résistance bactérienne.

Bactériophages. Les bactériophages, ou **phages**, sont des virus qui infectent les bactéries (Fig. 4.12). Comme tous les virus, ils sont composés soit d'une molécule d'ADN soit d'une molécule d'ARN (jamais les deux) entourée d'une enveloppe protéique, la **capside**. Certains bactériophages ont une structure et des fibres caudales qui sont impliquées dans l'attachement aux bactéries de l'hôte. L'acide nucléique peut être double brin ou simple brin. Chez certains phages, la capside est entourée par une couche contenant des lipides, jouant probablement un rôle dans l'attachement aux membranes des cellules hôtes. Certains phages contiennent des protéines et d'autres des constituants autres que les acides nucléiques présents à l'intérieur de la capside. Les phages ont des tailles et des formes variables, ils peuvent être très petits et contiennent alors environ six gènes, ou très grands et complexes, avec plus de 100 gènes. La biologie des virus est détaillée au Chapitre 30.

Il existe deux sortes de phages, les phages virulents et les phages tempérés (Fig. 4.13). Dans tous les cas, le cycle de vie débute par l'attachement aux cellules hôtes par l'intermédiaire de protéines qui reconnaissent des récepteurs spécifiques sur les cellules. Comme tous les virus, les phages perdent leur intégrité structurale au cours de leur réplication. Leur capside et leur acide nucléique se séparent, généralement juste après l'attachement aux

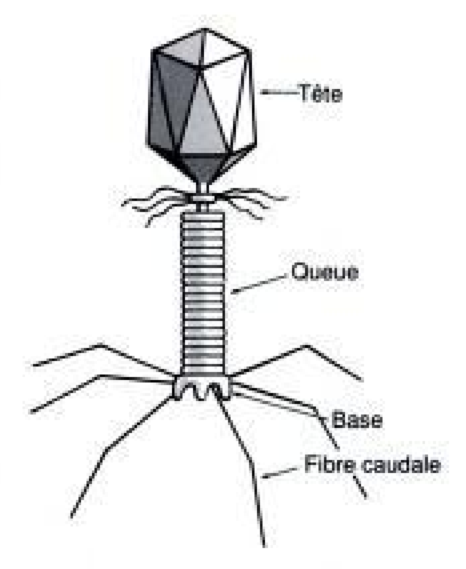


Figure 4.12. Structure du phage T4. Le phage T4 est un phage infectant *E. coli*. Il représente une famille de virus complexes et de grande taille.

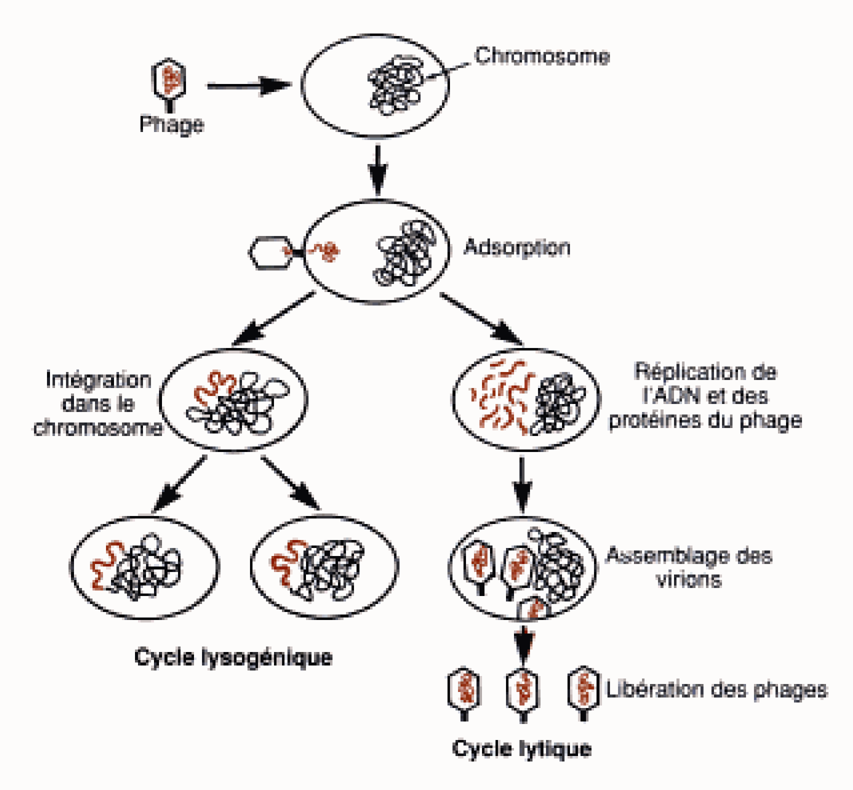


Figure 4.13. Cycles lysogénique et lytique du développement d'un phage. Après adsorption du phage à la surface de la bactérie hôte et pénétration de son ADN, l'un de ces deux évènements est possible, en fonction des conditions de l'environnement. Le cycle lysogénique conduit à l'intégration stable du génome phagique dans celui de la bactérie hôte. Le cycle lytique conduit à la multiplication du phage et la libération éventuelle de nouvelles particules phagiques.

bactéries hôtes. Dans les cas typiques, l'acide nucléique est injecté dans les bactéries et la capside reste à l'extérieur. Dans le cas des **phages virulents**, l'acide nucléique viral se réplique juste après son entrée dans la bactérie, pour donner des dizaines, des centaines, voire des milliers de copies. Indépendemment, les protéines de la capside sont synthétisées, et vont s'assembler avec l'acide nucléique viral et les autres constituants, pour former la particule virale complète appelée **virion**. Les virions sont libérés par lyse de la bactérie ou par extrusion à travers la membrane. Cette séquence d'évènements est connue sous le nom de **cycle lytique**, car la bactérie hôte peut être détruite.

Les phages **tempérés** peuvent effectuer deux types de cycle suivant les conditions de l'environnement: soit un cycle lytique, identique à celui décrit pour les phages virulents, soit un autre cycle appelé **lysogénie**. Dans le cycle de vie lysogénique, les gènes du phage sont réprimés et l'acide nucléique viral, au lieu de se répliquer, est intégré dans le génome de l'hôte. De tels phages contiennent toujours de l'ADN double brin et non de l'ARN. L'intégration est un type spécial de recombinaison génétique, qui résulte en une augmentation de la taille du génome de l'hôte. Le chromosome bactérien est allongé par la quantité de génome viral incorporé. Le phage intégré est appelé **prophage**; les bactéries hôtes transportant un prophage sont dites **lysogènes** et la condition d'intégration est appelée **lysogénie**. Avec certains phages d'*E. coli*, tels que le phage **Mu** (μ), le prophage s'intègre à plusieurs endroits du chromosome bactérien. Avec d'autres phages, tels que le phage **lambda** (λ), l'intégration a lieu uniquement dans des sites spécifiques du chromosome d'*E. coli*. Dans certaines situations, le phage lysogénique transporte un ou plusieurs gènes qui affectent profondément la virulence de la bactérie hôte. Le cas du phage β de *Corynebacterium diphteriae*, l'agent causal de la diphtérie, est classique. La toxine diphtérique (Chapitre 9) est codée par le phage; seules les bactéries lysogéniques sont donc capables de provoquer la diphtérie.

Comment peut-on savoir qu'une bactérie est lysogénique, c'est-à-dire qu'elle contient un prophage? Il est souvent possible, qu'à partir de l'état lysogénique, le prophage soit déréprimé et qu'il entre dans un cycle lytique.

Cet évènement survient spontanément, quoi que rarement, ou peut être **induit** à une haute fréquence par la lumière ultraviolette ou par des mutagènes chimiques. Lorsque l'ADN du prophage est excisé du chromosome bactérien, il peut emporter avec lui quelques-uns des gènes bactériens qui lui étaient préalablement adjacents. Les virus peuvent ainsi transporter des gènes de leur bactérie d'origine vers d'autres bactéries (cf. § « **Transduction** »)

Transduction. La transduction est l'introduction de matériel génétique dans des bactéries par l'intermédiaire d'un phage. Les phages responsables de transduction sont généralement des phages tempérés provenant de prophages, qui alors qu'ils sont excisés du chromosome bactérien, emportent avec eux quelques uns des gènes qui leur sont adjacents. De telles coupures imparfaites sont rares, et peuvent entraîner la formation de phages incapables de répliquer. Ces phages défectifs restent cependant capables d'infecter encore une fois un nouvel hôte et d'y introduire des gènes bactériens ou d'autres gènes. Ce type de **transduction spécialisée** est limité aux gènes adjacents au prophage sur le chromosome. Si le prophage est de type l et ne s'intègre qu'à des sites spécifiques, la transduction sera limitée aux gènes situées à droite ou à gauche du site. Les phages de type Mu, qui s'intègrent en de nombreux sites, vont emporter presque tous les groupes de gènes qui leur sont contigus et les transférer à un nouvel hôte.

Durant le processus d'assemblage de certains phages (qu'ils soient tempérés ou virulents), la capside peut ne pas contenir de l'ADN viral, mais recueillir n'importe quel ADN avoisinant. Des fragments d'ADN chromosomique de l'hôte peuvent ainsi se retrouver empaquetés dans des capsides, formant des particules qui sont complètement incapables de se reproduire mais qui peuvent quand même se lier à de nouvelles bactéries hôtes et injecter leur ADN. Les particules ainsi produites sont appelées **pseudovirions**, et le transfert de leur ADN est appelé **transduction généralisée**. Des pseudo virions peuvent aussi être créés artificiellement en assemblant in vitro les composants de la capside et n'importe quelle molécule d'ADN, y compris celles produites par des techniques de clonage. Ainsi, les pseudovirions constituent un système utile pour transférer de l'ADN dans le cadre de manipulations génétiques.

Eléments transposables. Les éléments transposables (« gènes sauteurs ») sont des segments d'ADN qui peuvent s'insérer eux-mêmes dans une molécule d'ADN et s'en exciser. Ces éléments peuvent, donc, se transférer d'une localisation chromosomique à une autre, d'un chromosome à un plasmide, ou vice-versa. Les deux étapes d'intégration et d'excision, sont gérées par des mécanismes différents. Il existe deux sortes d'éléments transposables: les séquences d'insertion qui possèdent le minimum d'information génétique pour la transposition, et les transposons qui transportent

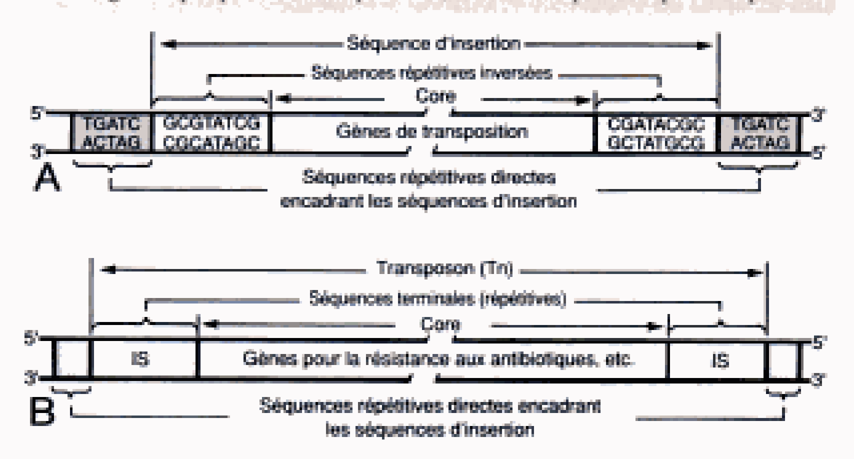


Figure 4.14. Séquences d'insertion et transposons. A. Séquence d'insertion (IS). **B.** Transposon (Tn).

d'autres gènes en plus de ceux requis pour la transposition.

1. **Les séquences d'insertion (IS)** sont des fragments d'ADN relativement petits, d'environ un à deux kilobases de long, ayant deux propriétés caractéristiques. Premièrement, elles ont des séquences spécifiques à leurs deux extrémités qui sont des séquences répétitives inversées l'une par rapport à l'autre (Fig. 4.14). Deuxièmement, ces séquences codent pour des enzymes qui jouent un rôle dans leur intégration dans un site donné.
2. **Les transposons (Tn)** sont des molécules d'ADN plus complexes capables de s'insérer dans un génome. L'intégration d'un transposon ou d'une séquence d'insertion au niveau d'un gène interrompt le gène et constitue une **mutation d'insertion**. Les transposons s'intègrent par plusieurs mécanismes distincts, certains d'entre eux ressemblant à ceux utilisés par les séquences d'insertion.

L'une des caractéristiques des transposons est de pouvoir transporter des gènes étrangers (Fig. 4.14). Ces gènes peuvent avoir un intérêt clinique, c'est le cas de ceux responsables de la résistance aux antibiotiques. Certains plasmides, c'est-à-dire la plupart des plasmides R, transportent un ou plusieurs transposons responsables de résistances vis-à-vis d'antibiotiques. Ces éléments ont la capacité de sauter d'un plasmide à un autre, ce qui confère aux bactéries une facilité étonnante pour développer des résistances vis-à- vis d'un environnement hostile comme à l'hôpital où les antibiotiques sont utilisés de façon importante. A cause de la pression de sélection, les plasmides R peuvent acquérir encore plus de transposons contenant de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques. Etant donné que beaucoup de ces plasmides R sont conjugatifs, la **résistance multiple aux antibiotiques** peut s'étendre et se transmettre à différents types de bactéries, et ce, par l'utilisation d'un seul antibiotique dans l'environnement. Dans ces conditions, même si un seul marqueur de résistance est sélectionné, les autres marqueurs de résistance sont également transférés d'une souche bactérienne à une autre.

Liaison. Dans le cas de bactéries, qui habituellement ne possèdent qu'un seul chromosome, le terme de liaison désigne le degré de proximité existant entre deux gènes situés côte à côte (degré de liaison). Le degré de liaison peut être mesuré par la fréquence des recombinaisons qui surviennent entre deux gènes; c'est-à-dire que plus ils sont proches, plus les chances de recombinaison entre eux sont faibles. Il n'y a pas de corrélation directe entre la fréquence de recombinaison et la longueur de l'ADN, comme on pourrait s'y attendre, si les phénomènes de recombinaison étaient uniformes sur tout le chromosome. La raison de cette discordance est qu'il existe des points chauds sur le chromosome où les recombinaisons sont plus fréquentes et qui modifient la relation linéaire qui existe entre liaison et distance.

Les mesures génétiques de liaison deviendront peut-être un jour superflues, lorsque l'on connaîtra parfaitement la séquence de l'ADN des micro-organismes. Cependant, à l'exception d'*E. coli* et de quelques petits virus, dont l'ADN a été totalement ou presque, séquencé, cela demeure encore un objectif pour le futur. Il existe un projet à grande échelle, de séquençage du génome humain, mais, étant donné la grande taille de l'ADN humain, il faudra de nombreuses années pour réaliser cet objectif.

Mutants. Les mutants sont des micro-organismes qui diffèrent génétiquement du type sauvage, celui que l'on retrouve abondamment dans la nature. Un mutant, pour qu'il soit utilisable dans une étude expérimentale, doit différer du type sauvage, non seulement par son génotype (sa séquence d'ADN) mais aussi par une propriété apparente, son phénotype. Les mutations spontanées sont rares, elles surviennent généralement pour un gène donné une fois sur 10^6 à 10^9 divisions bactériennes. Cette fréquence peut être

accrue plusieurs fois par mutagenèse.

En étudiant les conséquences des mutations dans des gènes importants tel que le gène codant pour la synthèse d'une toxine chez un germe virulent, les généticiens sont capables de déterminer le rôle du produit du gène (la toxine). De plus, les mutations peuvent être utilisées comme marqueurs dans les manipulations génétiques. Les marqueurs sont utiles s'ils sont faciles à choisir comme, par exemple, ceux qui confère la résistance à un antibiotique ou la capacité pour une bactérie à pousser sur un substrat donné (le lactose). Lorsque la position de tels marqueurs sur le chromosome est connue, les croisements génétiques peuvent être utilisés pour déterminer la position des autres gènes.

Il est facile d'obtenir et d'étudier des bactéries présentant des mutations non essentielles mais comment peut-on étudier chez les bactéries des mutations qui sont essentielles étant donné que par définition elles sont létales? On peut le faire en utilisant des **mutants conditionnels**, où la mutation est exprimée sous une condition, mais pas sous une autre. Par exemple, une mutation au niveau de l'ARN polymérase peut s'exprimer à haute température, soit 40°C, mais non à 30°C. Une culture peut être maintenue et développée à une température faible (**permissive**) mais sa mutation se manifestera à une température élevée (**non permissive**).

Mutation. Les mutations sont des changements dans la séquence codante des gènes (alors que les mutants sont les micro-organismes qui portent une mutation). Certains de ces changements sont relativement faibles, tels que les substitutions d'une seule base. D'autres changements font intervenir une quantité importante d'ADN, par délétion, par insertion ou par inversion de plus d'une paire de base. Les mutations surviennent spontanément à des taux caractéristiques, habituellement une fois sur 10^6 à 10^9 divisions bactériennes. La mutation est souvent le résultat d'erreurs survenant au cours de la réplication. Normalement, ces erreurs sont corrigées durant le processus de synthèse lui-même, mais certaines d'entre elles peuvent y échapper. Le taux de mutagenèse peut être augmenté d'un millier à un million de fois par addition d'agents mutagènes.

De nombreux agents chimiques et physiques sont mutagènes; beaucoup sont même normalement présents dans l'environnement. Certains, tels que des analogues chimiques des bases de l'ADN, entraînent le remplacement d'une base par une autre (exemple la guanine à la place de l'adénine). Les substitutions de bases peuvent être sans effet sur la protéine codée (64 codons possibles ne codent que pour la synthèse de 22 acides aminés plus trois codons de terminaison). D'un autre côté, un changement d'une seule base peut provoquer une **mutation faux sens**, entraînant la synthèse d'une protéine où un acide aminé est remplacé par un autre. Un tel changement n'affecte pas toujours la fonction de la protéine codée, mais quand cela survient, le défaut dans la protéine peut résulter en un **phénotype mutant**. Si la mutation entraîne le changement d'un codon spécifique d'un acide aminé en un codon de terminaison (ex: UAA), une telle **mutation non sens** aboutira à la synthèse d'une protéine tronquée. Les radiations ionisantes et certains agents alkylants provoquent des délétions d'une ou plusieurs bases. Une délétion sur un seul acide aminé entraîne une mutation par décalage du cadre de lecture, où le code de trois bases est lu dans un cadre différent, ce qui est à l'origine de la synthèse d'une séquence d'acides aminés complètement différente. Des délétions plus importantes peuvent aussi entraîner des décalages du cadre de lecture (si elles concernent des bases en nombre supérieur à trois ou à un multiple de trois), mais dans tous les cas, on obtient des protéines incomplètes, et souvent inactives. Des mutations d'insertion peuvent être produites par l'intégration d'éléments transposables tels que des transposons ou des séquences d'inser-

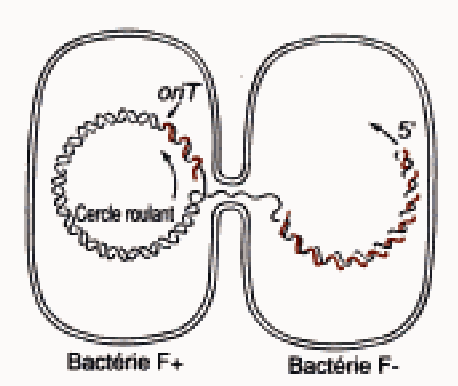


Figure 4.15. Transfert du plasmide F d'une bactérie F+ vers une bactérie F-. Un seul brin d'ADN généré par réplication est transféré d'une bactérie donneuse vers une bactérie receveuse. Le brin complémentaire est alors synthétisé chez la bactérie receveuse pour reconstituer le plasmide F complet.

tion (cf. § « **Eléments transposables** ») dans un gène. Les insertions peuvent de la même façon rendre une protéine inactive car elles introduisent un fragment non naturel d'acides aminés dans la protéine. Les délétions comme les insertions peuvent être détectées par des moyens biochimiques, tels que les enzymes de restriction. Le fait de connaître la localisation et la longueur des délétions ou des insertions, peut être utilisé dans les cartographies génétiques pour déterminer la longueur et la position des gènes.

Conjugaison. La conjugaison bactérienne nécessite un contact entre deux bactéries; il en résulte un transfert unidirectionnel de matériel génétique d'une bactérie donneuse vers une bactérie receveuse (Fig. 4.15). Les bactéries elles-mêmes ne sont pas génétiquement dotées pour effectuer une conjugaison. Pour être capable de s'apparier, elles doivent transporter des **plasmides conjugatifs** qui contiennent des gènes nécessaires au processus de conjugaison. Par exemple, les plasmides F d'*E. coli* (cf. § « **Plasmides** ») codent pour plusieurs fonctions conjugatives, dont le pilus sexuel, structure spécialisée qui diffère des pili communs par sa fonction de pont entre une bactérie donneuse et une bactérie receveuse. Le processus de transfert de l'ADN est complexe et la conjugaison requiert les produits de quelques 20 gènes plasmidiques. Le transfert a lieu par un mécanisme spécial de réplication du plasmide F chez la bactérie donneuse, comme on le voit dans la Figure 4.15.

En général, les plasmides conjugatifs assurent le transfert de leur propre ADN. Cependant, si un plasmide conjugatif s'intègre à l'intérieur du chromosome, il ne transferera pas seulement ses gènes mais aussi les gènes du chromosome localisés à sa suite. En principe, la totalité du chromosome pourrait être transférée dans une bactérie donneuse au cours de la conjugaison. Or, le transfert de l'ADN est un processus linéaire qui est relativement lent, il faut plus de deux heures pour que tout le chromosome soit transféré. Par ailleurs, le pont qui relie les deux bactéries est fragile et persiste rarement si longtemps. Ainsi, dans la plupart des cas, la seule portion de l'ADN du donneur qui est transférée est celle qui se trouve près de l'origine du transfert. Plus un gène est près de l'origine, plus vite il est transféré. La durée du transfert est donc liée à la position du gène sur le chromosome. Ce fait a été utilisé par une série d'expériences de coïts interrompus, pour réaliser la cartographie du génome d'*E. coli*.

Recombinaison. Lorsqu'un fragment d'ADN pénètre à l'intérieur d'une bactérie, il peut s'incorporer au chromosome par recombinaison. Il existe deux types de recombinaisons, la recombinaison homologue et la recombinaison spécifique de type.

La **recombinaison homologue** a lieu quand l'ADN entrant a suffisamment de similarités avec les séquences du chromosome. L'homologie des séquences doit être suffisante pour permettre la première étape de la recombinaison, c'est-à-dire **l'appariement** des deux régions. Les molécules appariées subissent ce que l'on appelle un « **crossing-over** » entre elles. Si deux « crossing-overs » surviennent sur le même chromosome, l'ADN entrant remplace les séquences présentes dans la bactérie (Fig. 4.10).

La **recombinaison spécifique de site** ne nécessite pas une grande homologie entre les séquences des molécules recombinantes. Des enzymes spécifiques, différentes de celles utilisées dans la recombinaison homologue, sont nécessaires pour cette réaction. Chacune de ces **intégrases** reconnaît une séquence spécifique comme site de recombinaison. L'intégration du génome des phages tempérés (cf. § « **Bactériophages** ») ou d'éléments transposables (cf. § « **Eléments transposables** ») sont des exemples de recombinaison spécifique de site.

Bases biologiques de l'action antibactérienne

5

David Schlessinger

Il est relativement simple de tuer des micro-organismes tant qu'on ne cherche pas à agir de façon sélective. On peut les tuer par la chaleur, les radiations, les acides forts, etc... Il est beaucoup plus difficile de les détruire spécifiquement, sans endommager les cellules hôtes et les tissus. Selon l'expression de Paul Ehrlich en 1906, ce que nous voulons c'est une « chimiothérapie spécifique ». Nous devons aux micro-organismes un certain nombre d'agents chimiothérapeutiques, les antibiotiques antibactériens, dont nous avons vu le mode d'action dans le Chapitre 3. Nous allons maintenant aborder les bases biologiques de l'action de ces médicaments, ainsi que les moyens dont disposent les bactéries pour se défendre contre ces mêmes médicaments. Mais, nous nous intéresserons surtout aux substances antibactériennes. **Les antiviraux seront vus au Chapitre 43 ; les antifongiques au Chapitre 45 ; les antiprotozoaires aux Chapitres 50 et 51, et les antihelmintiques aux Chapitres 52 et 53.**

QUELLE EST L'ORIGINE DES ANTIBIOTIQUES ?

Les micro-organismes de l'environnement - sol, eau - ou de certaines parties du corps humain, ont un avantage sur les autres micro-organismes car ils sécrètent des substances chimiques spécifiques. Certains d'entre eux excrètent des antibiotiques. D'autres utilisent des moyens plus subtils. C'est ainsi qu'au Chapitre 3, nous avons parlé de micro-organismes qui sécrètent des substances capables de chélater le fer et qui peuvent réabsorber leurs propres protéines de transport du fer. De cette façon, la concentration du fer est réduite à un taux qui ne permet pas la croissance de micro-organismes n'ayant pas la même capacité de fixer le fer. La compétition pour les nutriments d'une part et l'action des substances antibiotiques d'autre part, constituent deux facteurs importants dans l'équilibre de l'écologie microbienne.

Ces trente dernières années, nous avons tiré profit de cette lutte naturelle à notre avantage. Nous nous sommes servis des antibiotiques fabriqués par un micro-organisme pour en combattre un autre. Cela a provoqué une énorme révolution médicale. La Figure 5.1 montre l'augmentation de la longévité de l'homme depuis l'introduction de l'antibiothérapie. Etant tellement habitués à utiliser des antibiotiques, il nous est difficile de nous replacer dans le contexte des débuts de la chimiothérapie moderne, à une époque où l'on ne disposait pas des moyens actuels pour soigner, par exemple, les pneumonies, les infections post-opératoires, les méningites méningococciques ou les endocardites bactériennes subaiguës. Mais il y a un prix à payer pour ce progrès thérapeutique : la pression de sélection exercée par les antibiotiques sur les bactéries est telle, qu'en une

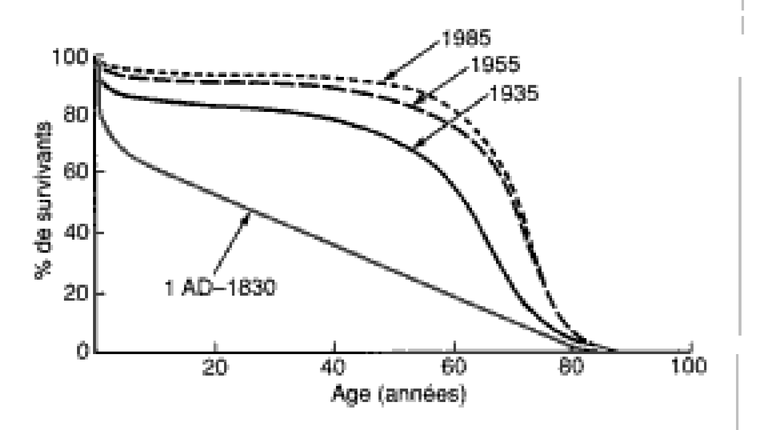


Figure 5.1. Espérance de vie de la population humaine en fonction de l'âge. L'espérance de vie moyenne (50%) est restée à 25 ans jusqu'en 1830. Entre 1830 et 1935, l'impact des mesures sanitaires, de la santé publique, et de l'immunisation a augmenté l'espérance de vie. Les antibiotiques (ainsi que l'alimentation et l'éducation sur la santé) ont permis encore d'augmenter d'environ 8 ans l'espérance de vie moyenne. Il faut noter la faible influence des progrès de la médecine dans cette augmentation.

génération, elles ont répondu de façon plus forte, en devenant résistantes, et souvent à plusieurs antibiotiques à la fois.

Les premiers agents antimicrobiens importants n'étaient pas des antibiotiques mais des **antimétabolites** de synthèse. Ehrlich montre que les colorants histochimiques sont capables de se lier à des récepteurs spécifiques de la cellule et s'interroge sur leur toxicité vis à vis de certains micro-organismes. Plus tard, des chercheurs allemands travaillant dans l'industrie chimique, ont confirmé les hypothèses d'Ehrlich, en synthétisant des milliers de composés et en testant leurs effets biologiques. En 1934, Domagk découvre que l'un d'entre eux, le Pontosil, soigne une infection streptococcique fatale chez la souris. Il est inactif, in vitro, sur des cultures pures de bactéries, mais est hydrolysé, in vivo, en un médicament actif, le **sulfanilamide**. Des succès thérapeutiques, ont ensuite été rapportés avec ce premier médicament de la famille des sulfamides. Ces découvertes ont donné un essor aux essais de purification de la pénicilline, véritable antibiotique sécrété par un champigon et découvert par Fleming en 1928. Ce fut le début d'une nouvelle ère ; la recherche de nouveaux antimétabolites et d'antibiotiques se poursuit depuis lors, de façon ininterrompue.

QUELLES SONT LES BASES DE L'ACTION SÉLECTIVE ANTIMICROBIENNE ?

Exemple des sulfamides

On savait que les extraits de levure contenaient une substance dont l'action était antagoniste de l'action des sulfamides. Une fois purifiée, cette substance a été identifiée comme étant de l'acide para-aminobenzoïque (**PAB** ; Fig. 5.2), un composant de l'acide folique. Le sulfanilamide était donc le premier analogue structural d'un métabolite naturel, le premier **antimétabolite**. La similarité de structure des deux composants est évidente dans ce cas. Par la suite, des centaines de milliers d'antimétabolites ont été testés pour vérifier leur valeur thérapeutique éventuelle. Rien que dans la classe des sulfamides, des milliers de dérivés présentant des variations plus ou moins importantes ont été étudiés et environ 25 d'entre eux sont encore utilisés.

La compétition existant entre les sulfamides et le **PAB** en ce qui concerne leur action sur les bactéries est illustrée à la Figure 5.3 ; plus on ajoute de sulfamide, plus il faut de **PAB** pour contrebalancer son action. Ce type d'antagonisme est appelé **inhibition compétitive**. Le mécanisme d'action du sulfanilamide a été mieux compris lorsque la fonction du **PAB** a été mieux connue. Le **PAB** étant un constituant de l'acide folique (Fig. 5.2), on en a déduit que les sulfamides devaient inhiber la synthèse de cette vitamine, et donc, des coenzymes entrant dans sa constitution. Le coenzyme principal est le tétrahydrofolate (THF), qui intervient par addition d'une unité carbonée, dans les réactions de synthèse des nucléosides

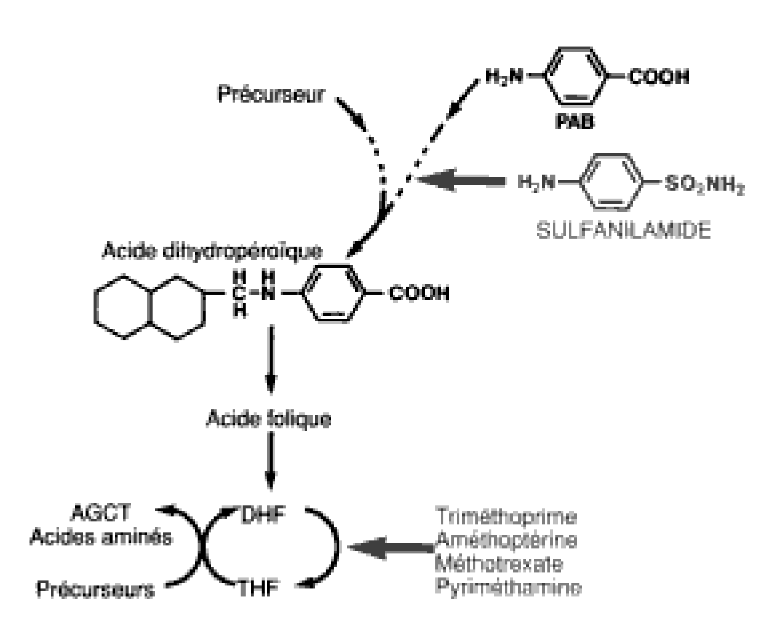


Figure 5.2. Inhibition de la synthèse d'acide folique (par les sulfamides) et de son fonctionnement (par d'autres médicaments antibactériens). L'addition de sulfanilamide au lieu d'acide para-amino-benzoïque à l'acide dihydroptéroïque, inhibe la synthèse d'acide folique. De plus, l'analogue structural qui en résulte, fonctionne comme un « produit létal ».

et de certains acides aminés (Fig. 5.2). On en a conclu que *(a)* l'acide folique supprimait l'action des sulfamides, et que *(b)* si l'on donnait suffisamment d'acide folique aux bactéries, de manière à satisfaire leurs besoins nutritionnels, aucun inhibiteur de l'acide folique, quelle que soit la quantité apportée, n'était capable d'arrêter leur croissance. Contrairement à ce qui se passe avec le **PAB**, l'antagonisme des sulfamides par l'acide folique **n'est pas compétitif**. Cela a été confirmé par la suite (Fig. 5.3).

Les sulfamides inhibent la *synthèse* de l'acide folique mais non son utilisation. Les cellules de l'organisme qui utilisent de l'acide folique *préformé* ne sont donc pas touchées par les sulfamides. Les bactéries, en revanche, ne peuvent utiliser l'acide folique présent dans la circulation et dans les tissus de l'organisme. En effet, elles ne possèdent pas le système de captation de l'acide folique préformé. Elle sont donc obligées de le fabriquer, ce qui les rend susceptibles aux sulfamides.

LIMITES DE L'EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS ANTIMICROBIENS

Le mécanisme d'action d'un médicament n'est qu'un des aspects qui détermine son efficacité. Interviennent également, la pharmacodynamie, le coût, la compliance. Nous allons considérer, ici, trois facteurs qui limitent l'efficacité des médicaments antimicrobiens et qui sont liés directement à leur mode d'action : la vitesse d'action du médicament, la sensibilité de la cible microbienne, et les effets secondaires apparaissant chez l'hôte.

1. L'efficacité des médicaments dépend souvent de la rapidité avec laquelle ils arrêtent la croissance bactérienne. Le cas du sulfanilamide est intéressant. Lorsque la substance est ajoutée à une culture de bactéries sensibles, ces dernières continuent à pousser pendant environ deux à quatre générations avant que leur croissance ne soit inhibée (Fig. 5.4). En effet, chaque bactérie contient suffisamment d'acide folique préformé pour satisfaire la demande d'environ un quinzaine de cellules-filles. Ainsi, ce n'est qu'après la formation de nombreuses bactéries, que le médicament devient bactériostatique. L'inhibition par les sulfamides est dépendante de leur présence continue dans le milieu.

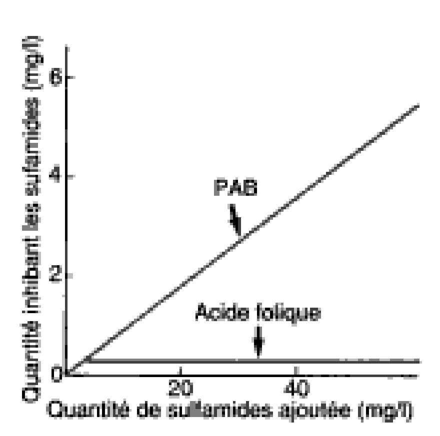


Figure 5.3. Inhibition compétitive des sulfamides sur le PAB; inhibition non compétitive des sulfamides sur l'acide folique.

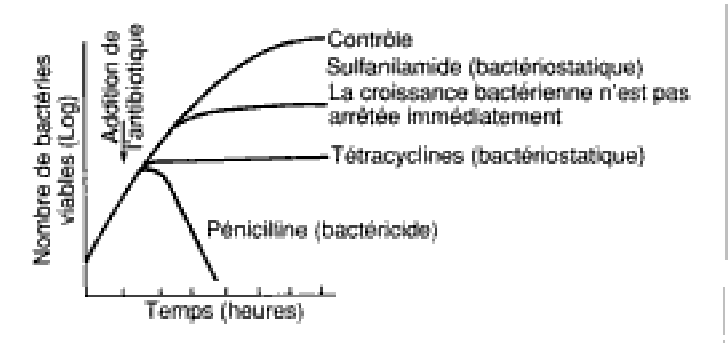


Figure 5.4. Effet des antibiotiques bactériostatiques et des antibiotiques bactéricides sur la croissance bactérienne. Certains antibiotiques bactériostatiques peuvent ne pas inhiber la croissance des bactéries pendant un certain temps. Dans le cas des sulfamides, cela est dû au temps nécessaire pour que la bactérie utilise l'acide folique préformé qu'elle contient.

En terme d'efficacité, une substance **bactéricide**, c'est-à-dire qui tue rapidement les bactéries, est préférable à une substance bactériostatique qui inhibe la croissance bactérienne de façon réversible. En effet, les germes survivant à l'action de l'antibiotique peuvent toujours être nocifs pour l'hôte, soit en continuant de produire des toxines, soit en devenant résistants et en reprenant éventuellement leur croissance. Cependant, le choix de l'utilisation d'une substance bactéricide dépend aussi des circonstances. Par exemple, un inhibiteur de la synthèse protéique tel que l'érythromycine, est bactériostatique mais il arrête la synthèse des toxines protéiques très rapidement. Au contraire, la pénicilline tue les bactéries mais après un certain délai ; ainsi, durant la période pendant laquelle l'antibiotique exerce son effet bactéricide, les micro-organismes continuent de produire des toxines. On a pu également constater, dans une expérience d'infection de la souris par l'agent de la gangrène gazeuse, *Clostridium perfringens*, que les animaux étaient mieux protégés avec une substance bactériostatique qu'avec une substance bactéricide. Ainsi, en pratique, les antibiotiques bactériostatiques peuvent s'avérer efficaces, l'inhibition de la croissance bactérienne permettant aux mécanismes de défense de se mettre en oeuvre pour débarrasser l'organisme des germes.

La distinction entre bactériostase et bactéricidie n'est pas toujours très nette. En effet, l'action d'un médicament peut varier d'un micro-organisme à l'autre. La spectinomycine, par exemple, est bactériostatique pour *Escherichia coli* et bactéricide pour le gonocoque. Certains médicaments ont des cinétiques bizarres qui les rendent inclassables. C'est le cas de la rifampicine qui tue rapidement 99% des souches d'*E. coli* in vitro, mais qui est bactériostatique pour le 1% restant, peut-être parce que ces souches sont particulièrement résistantes pendant une partie de leur cycle cellulaire. Dans d'autres cas, l'action de deux antibiotiques bactériostatiques peut s'avérer bactéricide. En dépit de ces ambiguités, les notions de bactériostase et de bactéricidie sont généralement utiles pour prédire le résultat d'un traitement antibiotique.

2. L'efficacité des antibiotiques dépend du degré de sensibilité des micro-organismes visés. Tous les antibiotiques ont un spectre défini de bactéries vis-à-vis desquels ils sont efficaces. A priori, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, agissant sur un grand nombre de bactéries, semble préférable à celle d'antibiotiques à spectre étroit. Mais certaines considérations pratiques, comme le coût du traitement, constituent un argument contre l'usage étendu d'antibiotiques à large spectre. De plus, l'usage de ces antibiotiques devrait être réservé à des situations bien déterminées, comme par exemple lorsque l'agent étiologique n'est pas encore connu au moment de la mise en route du traitement, ou chez les patients immunodéficients qui sont exposés à des infections multiples.

   Le spectre de sensibilité aux antibiotiques dépend non seulement des germes mais aussi des conditions de l'infection. Ainsi, les aminosides sont peu captés par les bactéries en anaérobiose. Ils sont donc inefficaces sur les

anaérobies. De plus, la concentration d'antibiotique atteinte au site de l'infection est un facteur déterminant dans l'efficacité du médicament. La nitrofurantoïne, par exemple, qui se concentre dans les urines, est très efficace dans la plupart des infections urinaires. Mais d'un autre côté, cette substance étant excrétée rapidement, elle ne peut atteindre des concentrations efficaces ni dans les tissus, ni dans le sang.

3. Un des facteurs les plus limitants dans l'action des antibiotiques est la survenue éventuelle d'effets secondaires. En matière d'antibiothérapie, on définit ce qu'on appelle **l'index thérapeutique**, c'est à dire le ratio entre la dose efficace et la dose toxique. L'état du patient doit aussi être pris en compte. Si l'on prend le cas des sulfamides, par exemple, ils sont relativement peu toxiques. En revanche, d'autres inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique, comme le méthotrexate, sont très toxiques pour l'homme et sont utilisés plutôt comme anticancéreux.

   En ce qui concerne les agents infectieux qui ne pénètrent pas dans les tissus profonds, l'attitude thérapeutique est différente. Les topiques utilisés en application sur la peau sont moins susceptibles de provoquer des réactions secondaires. Cela permet d'utiliser, à grande échelle, des médicaments antibactériens comme la polymyxine et des antifongiques comme la nystatine dont l'action nocive sur la membrane des cellules hôtes est connue. Cest le cas aussi des antihelmintiques qui agissent à l'extérieur des tissus de l'organisme.

   Les effets secondaires d'un médicament peuvent quelquefois être utilisés dans un but thérapeutique qui n'a aucun rapport avec l'indication première du produit. C'est le cas de certains dérivés des sulfamides qui provoquent une acidose du sang, une alcalinisation des urines et sont diurétiques. Ces propriétés sont peu développées mais elles ont conduit à la synthèse d'un groupe important de diurétiques modernes. De même, certains diurétiques sont responsables d'hypoglycémie, ce qui à permis le développement de nouveaux médicaments utilisés pour le traitement du diabète.

SÉLECTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

Dans le cas des sulfamides, la sélectivité est basée sur le fait que les bactéries, contrairement à l'homme, doivent synthétiser leur acide folique. Chaque étape du métabolisme, qu'elle soit spécifique aux bactéries ou non, est une cible potentielle pour l'action antimicrobienne. L'essentiel est qu'il y ait une toxicité sélective. Dans la même voie que celle des sulfamides, le **triméthoprime** bloque la **fonction** plutôt que la **synthèse** d'acide folique (Fig. 5.2). Il inhibe la dihydrofolate réductase qui catalyse la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate. Cette enzyme est absolument nécessaire aux cellules humaines et bactériennes, mais le taux d'antibiotique requis pour provoquer l'inhibition de 50% de l'enzyme est de 0,005 mM pour les bactéries, 0,07 mM pour les protozoaires, et 250 mM pour les mammifères. Ainsi, ce médicament peut être utilisé contre les bactéries et les protozaires sans causer de dommages chez l'homme.

C'est là un exemple de l'efficacité basée sur l'absence de sensibilité relative de l'hôte par rapport aux cibles bactériennes. Dans le cas de la tétracycline, les cellules hôtes et les bactéries constituent des cibles sensibles, mais les bactéries, contrairement aux cellules de mammifères, concentrent l'antibiotique. Il en résulte que la tétracycline est efficace même sur les germes intracellulaires (*Chlamydia sp.*).

La batterie des antimicrobiens inclue des médicaments qui affectent la synthèse ou la fonction de toutes les macromolécules microbiennes. On note une sélectivité extrême lorsque la cible biochimique est absente des cellules hôtes. Le meilleur exemple est celui des pénicillines, qui affectent la biosynthèse de la

couche de muréine de la paroi cellulaire (Chapitre 3). Il n'existe pas de structure comparable dans les cellules des mammifères ; ces dernières sont donc totalement insensibles à l'action de ces antibiotiques. Néanmoins, les pénicillines peuvent présenter des effets secondaires indésirables. D'une part, des réactions allergiques importantes peuvent survenir chez certaines personnes. D'autre part, l'administration d'ampicilline, l'une des pénicillines les plus largement utilisées, peut provoquer la destruction de la flore normale, tout particulièrement au niveau de l'intestin. Cela entraîne parfois l'apparition de colites, et favorise le développement de champignons ou d'autres complications. Ainsi, même un antibiotique presque parfait comme la pénicilline peut présenter des inconvénients.

COMMENT LES PATHOGÈNES SE SOUSTRAIENT-ILS À L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ?

Dans les années qui suivent l'introduction des antibiotiques, des germes résistants peuvent se substituer aux germes sensibles. Quels sont les moyens de résistance dont disposent les micro-organismes pour interférer dans le mécanisme d'action des antibiotiques ? L'activité des antibiotiques peut être résumée en une séquence de trois étapes. Premièrement, les antibiotiques doivent se fixer sur les bactéries et pénétrer à l'intérieur de leur enveloppe. Deuxièmement, ils doivent être transportés jusqu'à un site d'action intracellulaire. Troisièmement, ils doivent se lier à leur cible biochimique spécifique. La résistance aux antibiotiques peut survenir à chacune de ces étapes. Les micro-organismes agissent comme des biochimistes « de pointe » et ont développé une multitude de moyens pour cela. Les mécanismes de résistance sont les suivants :

- Suppression de l'accès au site d'action par inhibition de la captation de l'antibiotique ou augmentation de son excrétion ;
- Modification de la cible ;
- Réduction de l'importance physiologique de la cible :
- Liaison compétitive de l'antibiotique ;
- Synthèse d'une enzyme qui inactive l'anibiotique.

Tous ces mécanismes ont été mis en évidence chez les pathogènes, mais le plus répandu est le dernier. Quelques-uns des exemples abordés au Chapitre 3 sont traités de façon plus développée dans la suite de ce chapitre. Le Tableau 5.1 donne une liste détaillée des mécanismes de résistance antibactérienne.

Tableau 5.1. Principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des agents antibactériens.

Agents antibactériens	Plasmidique	Mécanismes de résistance
Pénicillines et céphalosporines	Oui	Hydrolyse du cycle ß-lactame par les ß-lactamases
Chloramphénicol	Oui	Acétylation des groupements hydroxyl de la chloramphénicol transacétylase; interférence avec le transport dans la cellule
Tétracyclines	Oui	Rôle d'une pompe de sortie qui excrète l'antibiotique
Aminosides (streptomycine, kanamycine, gentamycine, amikacine, etc...)	Oui	Modification enzymatique de l'antibiotique par une enzyme plasmidique; réduction de l'affinité de l'antibiotique pour le ribosome et diminution du transport dans la cellule
Sulfamides	Oui	Dihydroptéroate synthétase résistante aux sulfamides
Triméthoprime	Oui	Dihydrofolate réductase résistante au triméthoprime
Erythromycine	Oui	Modification enzymatique (méthylation de l'ARN ribosomal 23S)
Lincomycine		
	Oui	L'ARN des bactéries sensibles rend le ribosome résistant aux antibiotiques (il ne peut plus se lier à l'inhibiteur)
Sels mercuriques (merthiolate)	Oui	Réduction enzymatique des sels mercuriques à l'état métallique et vaporisation
Acide nalidixique, rifampicine, ciprofloxacine, etc...	Non	La résistance survient par mutation spontanée de la gyrase, des nitrofuranes, d'autres enzymes cibles
Méthicilline	Non	Changement au niveau des PLP (pas de modification des ß-lactamases)

Résistance aux ß-lactamines

Dans le Chapitre 3, nous avons évoqué l'effet des pénicillines et des céphalosporines, sur la synthèse de la paroi des bactéries, avec les conséquences sur leur survie. Les pénicillines constituent une grande famille d'antibiotiques dont l'efficacité est très variable.

Elles ont, en général, un cycle ß-lactame (Fig. 5.5). La présence de chaînes latérales particulières leur permet de pénétrer à l'intérieur de la membrane externe des bactéries Gram négatif et élargit leur spectre d'action. D'autres substitutions rendent ces substances plus absorbables ou plus résistantes à l'acidité gastrique, ce qui permet de les utiliser par voie orale.

La transformation des céphalosporines constitue un bon exemple de développement d'un médicament. Les céphalosporines de première génération sont plus résistantes aux enzymes inactivantes que la pénicilline, mais elles sont moins puissantes. L'addition de nouvelles chaînes latérales a créé une deuxième génération de céphalosporines ayant une plus grande puissance, surtout sur les bactéries Gram négatif. Une troisième génération avec un spectre quelque peu différent a été synthétisée, en remplaçant un sulfure par un oxygène au niveau du noyau central (Fig. 5.5). Ces céphalosporines de troisième génération présentent deux avantages importants : premièrement, elles étendent leur spectre d'action à des bactéries comme *Pseudomonas* ou *Haemophilus influenzae* qui sont résistantes à la plupart des autres céphalosporines ; deuxièmement, contrairement aux autres céphalosporines, elles pénètrent bien dans le système nerveux central. Cela les rend particulièrement utiles dans le traitement des méningites à bactéries Gram négatif.

L'action bactéricide des ß-lactamines nécessite les étapes suivantes :

1. Contact de l'antibiotique avec les bactéries ;
2. Chez les bactéries Gram négatif, pénétration à travers la membrane externe et l'espace périplasmique ;
3. Interaction avec les protéines liant la pénicilline (PLP) sur la membrane cytoplasmique ;
4. Activation d'une autolysine qui dégrade la muréine de la paroi bactérienne.

Le principal mécanisme de résistance aux ß-lactamines est la synthèse d'enzymes inactivantes, les ß-lactamases. A ce jour, plus de cent ß-lactamases ont été identifiées, un petit nombre d'entre elles intervenant dans la plupart des résistances rencontrées cliniquement. On peut les diviser en deux catégories, les pénicillinases et les céphalosporinases. Il existe un degré important de croisement : ainsi, une céphalosporinase peut aussi inactiver une pénicilline et vice-versa, mais avec une efficacité différente.

En général, les bactéries Gram positif tels que les staphylocoques produisent des ß-lactamases extracellulaires. Etant sécrétées dans le milieu, ces enzymes détruisent l'antibiotique avant qu'il ne vienne en contact avec la surface de la bactérie. Les ß-lactamases des bactéries Gram positif sont souvent synthétisées en grosse quantité après induction par l'antibiotique correspondant. Augmenter la dose d'antibiotique ne fait qu'accroître la quantité d'enzymes synthétisée, et donc, on ne peut vaincre la résistance même en augmentant les doses d'antibiotique. Chez les bactéries Gram négatif, les ß-lactamases se situent dans le périplasme ou bien elles sont liées à la membrane interne. Elles sont souvent constitutives ; c'est-à-dire qu'elles sont produites à un taux constant qui n'augmente pas quand on accroît la quantité d'antibiotique. D'un point de vue clinique, la résistance, chez ces bactéries, peut parfois être vaincue avec des doses plus fortes d'antibiotique.

La résistance aux pénicillines et aux céphalosporines, due à la synthèse de ß-

Figure 5.5. Structure du noyau des pénicillines et des céphalosporines. Le groupement R caractérise chaque antibiotique; les flèches indiquent le pont rompu quand les antibiotiques sont inactivés par les ß-lactamases.

lactamases est très répandue chez les bactéries pathogènes. Elle est devenue si banale chez les staphylocoques, que ce soit à l'hôpital, ou en ville, que les souches infectantes de staphylocoques doivent être considérées à priori comme résistantes à la pénicilline, à moins que l'antibiogramme ne prouve le contraire.

L'histoire de la résistance aux ß-lactamines chez les bactéries Gram négatif est différente. A quelques exceptions près, comme le gonocoque, ces micro-organismes sont résistants au premier antibiotique de ce groupe, la pénicilline G. Cependant, mis en présence de nouvelles substances auxquelles ils étaient sensibles auparavant, ils ont développé des résistances plus lentement. Par exemple, avant 1974, *Haemophilus influenzae*, responsable de méningites et d'infections pulmonaires, était sensible à l'ampicilline. Cet antibiotique était considéré comme l'antibiotique de choix dans le traitement des infections à *Haemophilus influenzae*. En 1975, 10 à 20% des souches d'*H. influenzae* isolées élaboraient une ß-lactamase dégradant l'ampicilline. Cette enzyme est codée par un gène contenu dans un plasmide très hétérogène, ce qui probablement a joué un rôle dans la transmission rapide de cette résistance à ce micro-organisme.

Le même phénomène s'est produit avec le gonocoque. Ce germe était sensible à la pénicilline, bien qu'il ait fallu augmenter de plus en plus les doses d'antibiotique ces trente dernières années. En 1976, des souches hautement résistantes à la pénicilline ont été isolées en deux endroits distincts du monde. Le gène codant pour cette résistance est transporté par un transposon qui " saute " d"une souche de gonocoque à une autre ainsi qu'à d'autres bactéries Gram négatif aérobies. La pénicilline n'est donc plus l'antibiotique de choix pour traiter la gonorrhée.

Ces exemples montrent le rôle des éléments génétiques transposables dans la dissémination de la résistance due aux ß-lactamases. Les plasmides et les transposons ont pris beaucoup d'importance depuis les débuts de l'antibiothérapie. Les premières souches qui sont devenues résistantes aux antibiotiques portaient des gènes chromosomiques ; ce n'est que plus tard que sont apparus les gènes plasmidiques de résistance aux antibiotiques. La diffusion de la résistance à des souches qui étaient indemnes de toute résistance s'est alors accrue. Ainsi, non seulement la résistance a atteint les souches d'*H. influenzae* et de gonocoques, mais elle s'est disséminée chez d'autres germes qui étaient auparavant hautement sensibles, tels que les pneumocoques. Si ce phénomène devait s'étendre davantage et atteindre d'autres bactéries sensibles aux ß-lactamines tels que le méningocoque ou le streptocoque, cela consituerait un sérieux problème thérapeutique pour certaines maladies infectieuses graves.

D'autres mécanismes de résistance aux ß-lactamines ont été rapportés. Dans quelques cas, cette résistance est due à une faible pénétration des antibiotiques ou à des mutations au niveau des PLP. Ce type de résistance prend parfois des proportions très importantes chez les staphylocoques. Certaines souches de *Staphylococcus aureus* acquièrent une résistance vis à vis de la plupart des pénicillines et des céphalosporines, y compris la méthicilline. C'est la raison pour laquelle ces souches portent le nom de *S. aureus* méthicilline-résistantes (MRSA). Ils ont été récemment, à l'origine de graves infections nosocomiales. Le seul traitement possible pour ces souches est le traitement avec un autre inhibiteur de la synthèse de la paroi qui est un glycopeptide, la vancomycine. Des résistances à la vancomycine ont, cependant, déjà été rapportées. Si ces souches s'implantaient et devenaient plus fréquentes, on se retrouverait dans une situation équivalente à celle de l'ère pré-antibiotique.

Enfin, quelques souches de pneumocoques et de staphylocoques sont inhibées plutôt que tuées à certaines concentrations de ß-lactamine. Il s'agit d'une forme de résistance appelée **tolérance**. Dans le cas des pneumocoques tolérants, les antibiotiques sont bactériostatiques et non bactéricides car ces souches sont

déficientes en autolysine. La tolérance peut expliquer certaines rechutes dans le traitement des infections à staphylocoques ou à streptocoques. Cependant, comparée à l'action des ß-lactamases, la tolérance tient une place peu importante dans les phénomènes de résistance observés en clinique.

Antibiotiques agissant sur les ribosomes : Efficacité et résistance

L'efficacité de la deuxième grande classe d'antibiotiques, ceux qui inhibent les ribosomes, est basée sur les différences structurales existant entre les ribosomes bactériens et ceux des cellules eucaryotes. Dans les cellules des eucaryotes, les ribosomes ont des molécules d'ARN plus grandes, et plus de protéines. Les antibiotiques de ce groupe, comme la streptomycine ou l'érythromycine, se lient aux ribosomes bactériens mais non aux ribosomes des cellules de mammifères. La différence n'est pas toujours absolue et n'explique pas complètement la toxicité sélective de tous les antibiotiques de cette classe. Ainsi, certains antibiotiques comme la tétracycline, agissent in vitro aussi bien sur les ribosomes des mammifères que sur ceux des bactéries. Par ailleurs, les cellules de mammifères ont dans leur mitochondries, des ribosomes ressemblant à ceux des bactéries, qui sont sensibles à de nombreux antibiotiques de cette classe. Ces antibiotiques seraient dépourvus de toxicité car ils ne traversent pas la membrane plasmique. Pourtant, on a mis en évidence, chez certains patients, des lésions au niveau de la moelle osseuse, après traitement au chloramphénicol. On pense que cela est dû à la captation sélective de l'antibiotique par les cellules souches de la moelle osseuse.

Ces antibiotiques montrent d'autres effets secondaires difficilement prévisibles. Les tétracyclines, par exemple, sont capables de chélater le magnésium, avec pour conséquence chez l'enfant, des malformations au niveau des os et des dents ; les aminosides, quant à eux, sont toxiques vis à vis de la huitième paire de nerf crânien. Il existe une autre complication qui peut survenir à la suite de certains traitements antibiotiques, par inhibition de la flore normale, et qui se traduit par une diarrhée.

Tétracyclines - Résistance par excrétion de l'antibiotique

La résistance aux antibiotiques antiribosomaux peut revêtir différentes formes. En effet, ces médicaments doivent passer par plusieurs étapes pour atteindre leur cible. La tétracycline, par exemple, doit :

1. Se lier à la membrane cytoplasmique, ce qui, dans le cas des bactéries Gram négatif, nécessite le passage à travers la membrane externe et l'espace périplasmique ;
2. Etre transportée à travers la membrane cytoplasmique par un mécanisme de transport actif se déroulant en deux phases : une captation initiale rapide et une captation secondaire plus lente.

Les souches résistantes n'accumulent pas de tétracycline. Mais la résistance n'est pas due, comme on pourrait s'y attendre, à un défaut de captation de l'antibiotique. En fait, la concentration intracellulaire est maintenue à une taux faible par un mécanisme de sortie qui excrète activement l'antibiotique. Cette résistance à la tétracycline a été mise en évidence chez presque toutes les bactéries, Gram positif ou Gram négatif, aérobies ou anaérobies. A côté de ce mécanisme de résistance, *Bacteroides* possède aussi un mécanisme plus traditionnel responsable de la destruction de l'antibiotique.

Chloramphénicol - Résistance par inactivation de l'antibiotique

De nombreuses espèces de bactéries sont devenues résistantes au chloramphénicol depuis l'introduction de cet antibiotique. Il existe un exemple récent de résistance au chloramphénicol avec les épidémies de dysenterie bacillaire et de typhoïde survenues en Amérique Centrale et à Mexico à la fin des années 60 et au début des années 70. Ce médicament, considéré comme l'antibiotique de choix pour traiter ces maladies, était très largement utilisé. Mais du fait des résistances apparues, les patients n'ont pas répondu au traitement et beaucoup sont morts.

La résistance bactérienne au chloramphénicol est médiée par deux mécanismes. Le premier mécanisme est une **acétylation** du chloramphénicol en acétyl ou en diacétyl ester, par une enzyme bactérienne. Les dérivés acétylés sont biologiquement inertes car ils ne peuvent se lier aux chromosomes. L'**acétyltransférase** est responsable de la diffusion de la résistance au chloramphénicol chez les bactéries aérobies, Gram positif ou Gram négatif. Les gènes codant pour cette enzyme sont portés par un plasmide. Le deuxième mécanisme qui inactive le chloramphénicol a été mis en évidence chez les bactéries anaérobies, et consiste en une réduction d'un groupe p-nitro sur la molécule.

Macrolides - Résistance par modification de cible

Les Macrolides, autre famille importante d'antibiotiques, sont représentés en clinique par l'érythromycine, la lincomycine et la clindamycine. La cible de ces antibiotiques peut être modifiée d'une façon particulièrement intéressante, par **méthylation** de l'ARN ribosomal 23S des bactéries sensibles Gram positif. La **méthylase** impliquée est habituellement codée par un gène plasmidique, avec un mécanisme de régulation très perfectionné ; ainsi, durant la croissance bactérienne normale, la quantité d'enzyme formée est faible, mais la synthèse se déclenche rapidement dès que le macrolide est ajouté.

Aminosides - Résistance par transport ou par inactivation de l'antibiotique

Le mécanisme d'action le plus complexe de tous les antibiotiques antiribosomaux est peut-être celui des aminosides. Ils agissent selon les étapes suivantes :

1. Pénétration à travers la membrane externe des bactéries Gram négatif ;
2. Association avec un mécanisme de transport en deux phases ; c'est un système irréversible, contrairement à celui de la tétracycline ou de la plupart des métabolites ;
3. Liaison à la sous-unité 30S du ribosome : cela a pour résultat d'inhiber la synthèse protéique, essentiellement au niveau de l'étape d'initiation, et d'accroître l'erreur de lecture des ribosomes qui continuent malgré cela à fonctionner ; il en résulte alors une synthèse de protéines « faux sens ».

Deux grands mécanismes de résistance aux aminosides ont été mis en évidence chez les bactéries Gram négatif. Le premier est l'inactivation de leur transport ; c'est le mécanisme de résistance qui existe chez les bactéries anaérobies. Le deuxième mécanisme utilise des enzymes inactivantes, et c'est le mécanisme le plus fréquent chez les souches isolées en clinique. On a identifié plusieurs de ces enzymes qui inactivent les aminosides, chez les entérobactéries,

les *Pseudomonas*, et les staphylocoques. Chacun d'entre eux peut inactiver plus d'un aminoside, mais habituellement pas la totalité d'entre eux. Ainsi, une souche donnée peut devenir résistante, par exemple, à la streptomycine, la kanamycine, et la tobramycine, mais rester totalement sensible à l'amikacine. Habituellement, les enzymes inactivant les aminosides sont codées par des gènes situés sur des plasmides ou sur des transposons, et la synthèse de plusieurs enzymes peut être codée par un seul plasmide.

Sélectivité et limites des agents antifongiques

A mesure que l'on avance dans la phylogénie, s'agissant des eucaryotes pathogènes, les différences existant entre hôte et parasite diminuent. Par exemple, la plupart des antibiotiques inhibant les ribosomes fongiques sont actifs vis à vis des ribosomes humains et donc inutilisables. Les substances thérapeutiques dirigées contre les champigons, les virus, et les parasites animaux sont souvent très toxiques. Néanmoins, il existe des agents antifongiques ayant une toxicité sélective.

Un exemple particulièrement intéressant est celui des polyènes (Chapitre 45), qui se lient de façon plus avide à l'ergostérol des membranes des champigons qu'au cholestérol des membranes des eucaryotes supérieurs. La marge de sécurité est décrite dans la Figure 5.6, qui montre que les levures sont environ 200 fois plus sensibles à l'amphotéricine B que les cellules humaines en culture. L'amphotéricine B est l'un des rares composés antifongiques qui soit suffisamment non toxique pour être utilisé systématiquement. Son efficacité est quand même limitée puisqu'il est toxique sur les membranes des cellules rénales à des doses efficaces élevées.

Les composés imidazolés constituent un autre groupe d'antifongiques qui ont une spécificité plus grande pour la déméthylase du cytochrome P450 d'origine fongique que pour celle d'origine animale (cette enzyme est impliquée dans la synthèse des stérols). Ces antifongiques peuvent être utilisés comme des topiques pour traiter les infections locales, ou de façon systémique pour traiter les maladies invasives (Chapitres 45 à 47).

La griséofulvine, deuxième agent antifongique important (Chapitre 48), se lie de façon étroite à la kératine nouvellement formée et est efficace contre un grand nombre d'infections de la peau et des ongles. Les taux requis sont suffisamment non toxiques pour que le médicament soit utilisé oralement pendant de longues périodes, bien qu'à doses très élevées, on ait pu mettre en évidence une cytotoxicité et une carcinogenèse chez les animaux étudiés.

SI UN ANTIBIOTIQUE S'AVÈRE EFFICACE, L'ASSOCIATION DE DEUX ANTIBIOTIQUES EST-ELLE ENCORE PLUS EFFICACE ?

Un moyen efficace de contrecarrer la résistance des bactéries aux antibiotiques est d'administrer plusieurs antibiotiques à la fois. Les mutants résistants aux antibiotiques surviennent avec une fréquence de 10^{-6} à 10^{-9} par génération. Des résistances peuvent donc facilement apparaître et constituer un risque clinique important. Considérons la résistance à un antibiotique A, survenant avec une fréquence de 10^{-6} par génération. Si l'antibiotique B a une fréquence similaire d'apparition de mutants résistants, et qu'il est donné en même temps que l'antibiotique A, les chances pour qu'une seule bactérie devienne résistante aux deux antibiotiques sont de $10^{-6} \times 10^{-6}$, ou 10^{-12}, ce qui est très faible.

Un excellent exemple d'association d'antibiotiques, est l'association sulfaméthoxazole - triméthoprime. Bien que tous deux agissent sur le métabolisme d'un carbone, leurs sites d'action sont différents et la résistance à l'un des deux antibiotiques n'influence pas la résistance à l'autre.

Dans la thérapie antifongique associant amphotéricine B et 5-fluorocytosine,

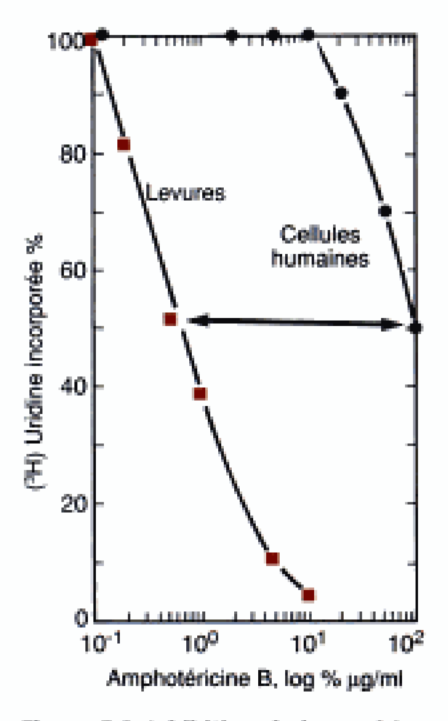


Figure 5.6. Inhibition de la synthèse d'ARN chez les levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou dans les cultures de cellules humaines de type HeLa, lorsqu'on augmente les doses d'amphotéricine B. La synthèse d'ARN est mesurée par incorporation, toutes les 10 minutes, d'uridine (3H) dans de l'ARN insoluble dans l'acide, par des souches en cours de réplication et en présence du taux indiqué d'antibiotique.

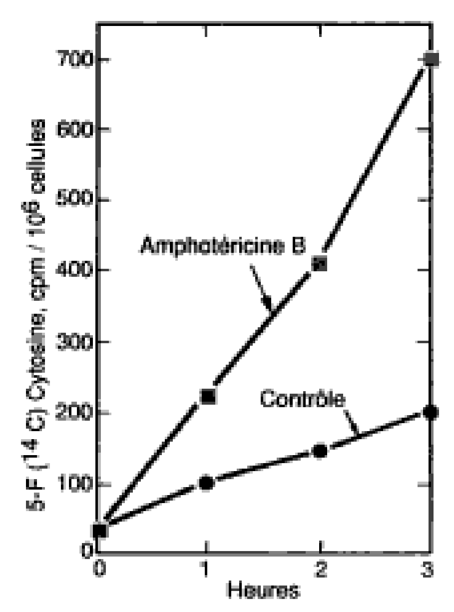


Figure 5.7. Action synergique de l'amphotéricine B et de la 5-fluorocytosine. Captation de 5-fluorocytosine marquée dans une culture de *Candida albicans* en croissance, en présence ou en l'absence de 0.2 µg/ml d'amphotéricine B.

les deux médicaments agissent en synergie. En effet, la 5-fluorocytosine est très toxique à doses élevées, mais elle peut être utilisée de façon efficace à des taux plus faibles si l'on agit sélectivement sur la membrane des champignons de manière à la rendre plus pérméable (Fig. 5.7).

L'utilisation d'associations d'antibiotiques n'est cependant pas sans poser de problèmes. En fait il existe trois possibilités :

1. **Synergie** - obtenue par exemple lorsqu'on associe la pénicilline et la streptomycine : il y a souvent augmentation de la pénétration de la streptomycine.
2. **Antagonisme** par l'un des deux antibiotiques - Lorsque le chloramphénicol (bactériostatique) est donné en association avec la pénicilline (bactéricide), il bloque la synthèse protéique, empêchant la croissance bactérienne. La pénicilline, agissant sur les bactéries en croissance n'a alors plus aucun effet.
3. **Indifférence** - Chaque antibiotique agit ni mieux ni moins bien individuellement qu'en association.

Il y a d'autres problèmes concernant l'administration multiple d'antibiotiques. Les antibiotiques peuvent présenter une synergie dans la toxicité comme dans l'action antimicrobienne (ex : l'association vancomycine-aminoside qui a une toxicité accrue au niveau des reins). En définitive, à l'hôpital, la principale source de résistance aux antibiotiques est constituée par les membres de la flore normale résidente. Par conséquent, le traitement par une association d'antibiotiques, et le choix des antibiotiques utilisés devraient être dictés par le spectre des résistances multiples aux antibiotiques des germes dominants dans cet hôpital.

LES « SUPERGERMES » CONSTITUENT-ILS UNE MENACE ?

Certains des gènes à l'origine de la résistance aux antibiotiques sont chromosomiques et font partie du patrimoine génétique de l'espèce bactérienne. Mais beaucoup de gènes sont plasmidiques et proviennent probablement d'autres bactéries (Tableau 5.1).

La résistance aux antibiotiques, qu'elle soit chromosomique ou plasmidique, a précédé l'avènement des antibiotiques. De tels gènes ont été retrouvés dans des souches congelées, recueillies avant l'introduction des antibiotiques ou dans des prélèvements provenant de régions où les antibiotiques n'ont jamais été introduits. C'est la pression de sélection exercée par les antibiotique qui a entraîné une augmentation de la fréquence des bactéries résistantes. En effet, la diffusion des gènes de résistance augmente avec l'utilisation des antibiotiques dans une aire géographique ou dans un centre médical. Des gènes de résistance multiple peuvent coexister dans une même souche grâce au mécanisme efficace de transposition (cf. § « Transposition » Chapitre 4). Ce processus pourrait conduire à l'émergence de « supergermes », micro-organismes résistants à un grand nombre d'agents antimicrobiens (des souches résistantes à plus de 15 antibiotiques ont pu être mises en évidence).

Toutes les espèces n'ont pas le potentiel pour devenir des « supergermes ». Certaines d'entre elles ne possèdent probablement pas de système de transfert d'ADN suffisamment efficace. D'autres ont un système de transfert limité dans sa capacité à diffuser la résistance multiple aux antibiotiques. Les plasmides des staphylocoques, par exemple, ne transportent pas habituellement de gènes de multirésistance aux antibiotiques. Ils sont en général transmis par transduction et ce mode de transmission peut restreindre la taille de l'ADN transféré. Les méningocoques, les streptocoques du groupe A et les spirochètes de la syphilis, quant à eux, sont restés, dans l'ensemble, sensibles à la pénicilline.

La menace d'accumuler des facteurs de résistance est néanmoins tout-à-fait réelle. Pendant les six années qui ont suivi l'introduction de la pénicilline, les

souches hospitalières de *S. aureus* résistantes passèrent d'un taux très bas à plus de 80% de l'ensemble des souches de *S. aureus*. Comme nous l'avons vu précédemment, des souches de gonocoques, d'*H. influenzae* et de pneumocoques résistantes, ont été récemment mises en évidence. Avec l'inefficacité de pénicillines normalement résistantes aux pénicillinases, d'autres antibiotiques plus toxiques, tels que la vancomycine, ont été réintroduits, pour l'usage clinique.

Les mesures prises contre les micro-organismes résistants incluent le développement permanent d'antibiotiques plus efficaces (ex : les céphalosporines). La guerre existant entre la thérapie et les mécanismes de résistance est loin d'être terminée, mais les batailles doivent continuer à être menées pour être gagnées. Dans le cas contraire, cela reviendrait à renoncer à tout l'acquis de la médecine moderne.

Questions d'évaluation

1. Si vous aviez à faire un petit exposé sur l'histoire et l'importance des antibiotiques en médecine, sur quoi insisteriez-vous ?
2. Décrivez le mode d'action des sulfamides. Que signifient inhibition compétitive et inhibition non compétitive ? Quelle est la base de leur toxicité sélective ?
3. Quelle est la différence entre antibiotique bactéricide et antibiotique bactériostatique ? Dans quelles conditions, l'un des types d'antibiotique est-il préférable à l'autre ?
4. Quels sont les mécanismes généraux de la résistance bactérienne aux antibiotiques ? Donnez des exemples de chaque classe d'antibiotique.
5. Donner les étapes de l'activité des ß-lactamines. Quelles sont les étapes qui sont en général modifiées chez les mutants résistants ?
6. Décrivez le mode d'action des antibiotiques suivants qui inhibent la synthèse des protéines : tétracyclines, chloramphénicol, macrolides, et aminosides. Quelles sont les étapes modifiées chez les mutants résistants ?
7. Quel est le mode d'action général des médicaments antifongiques ?
8. Citez deux raisons pour lesquelles ont utilise une polyantibiothérapie pour traiter un patient. Pourquoi est-ce parfois peu recommandé ?

LECTURES CONSEILLÉES

Gale EF, et al. The molecular basis of antibiotic action. New York: John Wiley & Sons, 1981.

Les défenses constitutives de l'organisme

6

John K. Spitznagel

LES MÉCANISMES DE DÉFENSE ANTIMICROBIENS

Nous sommes les seuls, en tant qu'êtres humains, à pouvoir façonner notre environnement. Notre comportement sanitaire est déterminant dans les contacts que nous pouvons avoir avec les micro-organismes exogènes dont certains peuvent être pathogènes. Le niveau de santé d'une population, dépend des moyens économiques dont elle dispose, et donc, de l'hygiène et du niveau nutritionnel existant dans cette population. La lutte contre les maladies infectieuses passe par notre comportement vis-à-vis de l'environnement, mais aussi par notre comportement les uns par rappport aux autres. Les enfants de milieux défavorisés, vivant dans des maisons surpeuplées et mal ventilées, et ayant une alimentation carencée en protéines, sont davantage exposés aux maladies infectieuses telles que la tuberculose, ceci pour deux raisons : premièrement, les moyens de défense de leur organisme sont faibles étant donné leur alimentation pauvre, et deuxièmement, la promiscuité accroît la fréquence des contacts avec le bacille de la tuberculose. En effet, les adultes peuvent avoir déjà contracté la tuberculose, ils deviennent alors une source de contagion pour les personnes qui les côtoient. Ce concours de circonstances (alimentation pauvre et exposition importante) explique que les enfants soient infectés, qu'ils contractent la maladie, et à long terme deviennent une source d'infection. Les moyens de lutte sont évidents : d'une part une bonne alimentation et des conditions de vie saines, d'autre part le traitement de la maladie. Alors que ces conditions favorables sont facilement remplies dans une société aisée, elles sont beaucoup plus difficiles à mettre en oeuvre dans les pays en voie de développement.

Les moyens de défense contre les maladies infectieuses ne relèvent que partiellement de la médecine. D'autres facteurs sont indispensables tels qu'une alimentation équilibrée, de l'eau non contaminée et un environnement débarrassé des insectes et des rongeurs. Ce sont là des mesures essentielles à prendre, tant d'un point de vue sanitaire que social. Par contre, l'immunisation et le traitement des porteurs ou des patients susceptibles de transmettre la maladie, sont du ressort de la médecine.

Nous reverrons ce sujet dans le chapitre sur l'épidémiologie (Chapitre 73). Dans ce chapitre, nous allons étudier les mécanismes de défense de l'organisme.

LES BARRIÈRES PHYSIQUES ET CHIMIQUES CONTRE LA PÉNÉTRATION DES MICRO-ORGANISMES

Les moyens de défense de l'organisme se mettent en oeuvre lorsque les germes entrent en contact avec la peau et les membranes muqueuses. Tout au long de la vie, les surfaces du corps tolèrent une flore riche et complexe qui est en générale inoffensive, mais capable de produire des infections opportunistes. A l'opposé, certaines parties du corps, situées juste quelques microns sous l'épiderme ou les muqueuses, sont en général dépourvues de germes. Dans ce chapitre

et dans le suivant, nous essayerons de comprendre comment l'organisme maintient ce gradient microbien, allant des revêtements cutanés riches en microbes, aux tissus aseptiques inter- et intra-cellulaires. Ce problème est important car l'infection résulte souvent de la rupture de ce gradient.

Les germes, avant de pouvoir pénétrer à l'intérieur des parties normalement aseptiques de l'organisme, doivent franchir plusieurs barrières : la peau, la conjonctive de l'oeil, ou les muqueuses des tractus respiratoire, digestif ou génito-urinaire.

Chaque barrière a ses propres mécanismes de protection (Tableau 6.1). Le pH bas de l'estomac, par exemple, élimine efficacement beaucoup de bactéries et de virus. La peau, quant à elle, est imprégnée par des corps gras (provenant des glandes sébacées) et par une humidité importante (produite par les glandes sudoripares). Ces sécrétions contiennent des acides gras, qui sont des inhibiteurs de la croissance bactérienne. En outre, la peau se débarrasse des germes adhérants, par desquamation ; les cellules squameuses kératinisées se détachent régulièrement et sont remplacées par de nouvelles couches. Cette formidable barrière est rarement rompue spontanément, excepté lors de brûlures, de coupures ou de blessures. Une fois la peau franchie, les germes se heurtent au système de défense des tissus mous sous-jacents. La circulation vasculaire et lymphatique locale, par exemple, peut être atteinte par des éraflures ou des déchirures, ce qui interfère dans les mécanismes de défense humoraux ou cellulaires et rend vulnérable le tissu conjonctif sous-cutané. Un petit nombre de germes suffit alors à provoquer une infection. C'est ce qui se produit chez les patients déficients chroniques qui souffrent d'escarres infectés par des germes de la flore cutanée normalement inoffensifs. Lorsque des corps étrangers (échardes ou terre) pénè-

Tableau 6.1. Défenses constitutives: Barrières contre l'infection

	Physiques	
Système ou organe	Type cellulaire	Mécanisme de clearance
Peau	Squameux	Desquamation
Muqueuses	Cylindrique non cilié (tractus gastrointestinal)	Péristaltisme
	Cylindrique cilié (trachée)	Mouvement muco-ciliaire
	Cubique cilié (nasopharynx)	Larmes, salive, mucus, transpiration
	Sécrétoire	Flux liquidiens
	Chimiques	
Système ou organe	Source	Substances
Peau	Transpiration, glandes sébacées	Acides organiques
Muqueuses	Cellules pariétales de l'estomac	Acide chorhydrique, pH bas
	Sécrétions	Composés antimicrobiens
	Polynucléaires neutrophiles	Lysozyme, peroxydase, lactoferrine
Poumon	Cellules A	Surfactant pulmonaire
Tractus intestinal	Glandes salivaires	Thiocyanate
	Polynucléaires neutrophiles	Myéloperoxydase
		Protéines cationiques
		Lactoferrine
		Lysozyme
Intestin grêle et partie inférieure	Foie par l'intermédiaire de l'arbre biliaire	Acides biliaires
	Flore intestinale	Acides gras de bas poids moléculaire

trent dans l'organisme à la faveur d'une lésion, l'affaiblissement des mécanismes de défense est encore plus profond.

Les muqueuses

Les muqueuses de la bouche, du pharynx, de l'oesophage, et du tractus urinaire inférieur, comportent plusieurs couches de cellules épithéliales, alors que les muqueuses des tractus respiratoire, gastro-intestinal, et urinaire supérieur, ne possèdent qu'une seule couche de cellules épithéliales, souvent dotées de propriétés particulières. Les membranes des alvéoles et de l'intestin sont très fines car elles sont le lieu d'échanges de gaz, de liquides et de solutés. Elles sont facilement traumatisées, surtout lorsqu'elles sont soumises à des pressions élevées ou à des éraflures. En fait, cela arrive tous les jours au niveau du colon lors de la défécation ou au niveau de la bouche lors d'un brossage de dents vigoureux.

De nombreuses muqueuses sont recouvertes d'une couche protectrice de mucus, qui constitue une barrière mécanique et chimique, mais qui permet quand même un fonctionnement convenable. Le mucus est une structure macromoléculaire, ressemblant à un gel, formé de sous-unités de glycoprotéines entrecroisées. Il séquestre les particules et les empêche d'atteindre la muqueuse. Le mucus est hydrophile et permet la diffusion de nombreuses substances produites par l'organisme, y compris des enzymes antimicrobiennes telles que le lysozyme et la peroxydase. Il est mû par les cils des cellules sous-jacentes.

Ainsi, chaque partie de la surface du corps, est dotée de barrières physiques et chimiques s'opposant aux germes, qui, autrement, pourraient endommager les tissus profonds. Nous traiterons plus en détail de ces barrières spéciales dans le chapitre concernant les infections de système et des différents organes (Chapitre 56 à 64).

L'asepsie des tissus profonds dépend en grande partie de mécanismes antimicrobiens complexes ; certains d'entre eux sont constitutifs, d'autres sont inductibles. Les systèmes de défense constitutifs sont connus sous le nom de réponse inflammatoire et les systèmes de défense inductibles, quant à eux, constituent la réponse immune.

DÉFENSES CONSTITUTIVES - INTRODUCTION

Lorsqu'un germe traverse l'épiderme protecteur de la peau, ou l'épithélium des muqueuses, il rencontre des mécanismes de défense dits **constitutifs** parce qu'ils ne nécessitent pas de contact préalable avec les germes envahissant (Tableau 6.1). Le mécanisme le plus puissant de ce type de défense ne se manifeste pas dans tous les tissus et à n'importe quel moment, mais doit être déclenché. Il s'agit de l'**inflammation** ou **réponse inflammatoire**. Elle est provoquée par un jeu complexe de signaux d'alerte et de médiateurs pharmacologiques, certains d'entre eux faisant partie d'un groupe de protéines sériques interactives que l'on appelle **système du complément**. Ce système, qui n'est jamais complètement inactif, fonctionne en temps normal, au ralenti. En présence de germes dans les tissus, l'activité du complément est très augmentée, le plus souvent localement, et il en résulte un afflux de **phagocytes** ; ces derniers sont des leucocytes capables d'ingérer et souvent de tuer des bactéries invasives et d'autres micro-organismes (Fig. 6.6).

On pensait, au début, que les mécanismes de défense constitutifs n'avaient pas la puissance de la réponse immune inductible. On s'est aperçu progressivement que les deux réponses étaient corrélées et que la réponse inductible ne pouvait être exprimée en l'absence des médiateurs constitutifs. Il est maintenant clair, que ces médiateurs sonnent l'alarme, pour que la réponse inductible intervienne. Pendant ce temps, ils tiennent les germes envahisseurs en echec, les deux systèmes

agissant en synergie pour donner un système de défense amplifié.

L'INFLAMMATION

L'inflammation est la somme des changements survenant dans les tissus en réaction à une lésion. Au début, il s'agit d'une réaction purement locale, qui se manifeste par une douleur et/ou un gonflement, ainsi qu'une sensation de chaleur et d'élancement au niveau de la blessure. Le site enflammé apparaît rouge, brillant, chaud et douloureux au toucher, à cause des lésions des vaisseaux sanguins et lymphatiques locaux. Ces changements sont dynamiques et subissent une évolution prévisible et continue. Les tissus pourront soit redevenir normaux, soit cicatriser. L'issue dépend de l'étendue des dégâts dûs au traumatisme ; elle est aussi liée aux germes infectants et à la réponse inflammatoire elle-même. Ces changements rapides caractérisent l'**inflammation aiguë**, qui peut, dans certains cas, devenir **chronique**. Ces deux processus (inflammation aiguë et chronique) sont essentiels pour la défense de l'organisme, bien qu'ils puissent altérer la structure et la fonction des tissus. On trouvera une description plus détaillée de ces phénomènes dans les ouvrages traitant de pathologie .

Quels sont les changements fondamentaux qui ont lieu dans l'inflammation aiguë ? **Le sang afflue dans la partie lésée à cause de la vasodilatation ; la perméabilité des capillaires augmente,** permettant le passage des liquides et des grosses molécules à travers l'endothélium. Ceci est important car les anticorps et le complément restent habituellement, dans le système vasculaire et c'est l'inflammation qui les fait passer dans les tissus. Les leucocytes (d'abord les polynucléaires neutrophiles et plus tard les monocytes) s'accumulent au niveau de l'endothélium des capillaires enflammés dont la paoi devient de plus en plus adhésive. Les leucocytes, en nombre croissant, traversent les endothéliums capillaires par **diapédèse**, migrent dans les tissus voisins, et se déplacent par chimiotactisme vers le site lésé (Fig. 6.2). Ainsi, la rougeur et la chaleur sont dues à l'accroissement important du flux sanguin et c'est l'afflux de liquide et de leucocytes qui est à l'origine du gonflement. Dans les inflammations légères, le liquide est pauvre en protéines, comme le liquide contenu dans les ampoules. C'est ce qu'on appelle un **exsudat séreux**. Dans les inflammations sévères, le liquide, appelé **exsudat fibrineux,** est riche en fibrinogène et en d'autres protéines. Il contient aussi, parfois, des caillots dûs à la formation de fibrine. La douleur est provoquée par la libération de médiateurs chimiques (cf. ci-dessous) et par la compression mécanique des nerfs.

Une conséquence importante de l'inflammation est la baisse du pH des tissus enflammés. Cette baisse de pH est due à la production d'acide lactique par les cellules de l'inflammation présentes dans la zone atteinte. Elle a plusieurs conséquences. En effet, le pH acide est déjà un facteur antimicrobien par lui-même (il peut tuer certains germes comme *Escherichia coli*), en outre, il accroît l'action antimicrobienne d'acides organiques de faible poids moléculaire. Enfin, un pH bas peut modifier la sensibilité des germes aux antibiotiques et aux peptides tissulaires antimicrobiens, les rendant soit plus résistants soit plus sensibles. La pression en oxygène dans les tissus enflammés change également, elle augmente tout d'abord quand la circulation est augmentée par vasodilatation, puis elle diminue quand la circulation est diminuée par un oedème, une nécrose ou un spasme vasculaire.

Médiateurs moléculaires de l'inflammation et réponse en phase aiguë

L'inflammation commence souvent par l'activation du complément ou de la coagulation. Il s'ensuit la production ou la libération d'un certain nombre de **médiateurs chimiques dits de l'inflammation**, qui sont à l'origine de la perméabilité vasculaire, de la vasodilatation et de la douleur. Les systèmes du

complément et de la coagulation sont interactifs, chacun d'eux pouvant déclencher l'autre (Chapitre 62).

Un des médiateurs chimiques les mieux connus est l'**histamine**, qui dilate les vaisseaux sanguins et augmente leur perméabilité. Il possède beaucoup d'autres activités décrites dans les manuels de pharmacologie. Les **anaphylatoxines C3a, C4a**, et **C5a** sont des petits peptides produits par activation du complément (Tableau 6.3), qui provoquent la libération d'histamine à partir des mastocytes.

Parmi les autres médiateurs de l'inflammation, les **kinines** (Tableau 6.2) sont de petits peptides qui altèrent la tonicité vasculaire, accroissent la perméabilité, et provoquent ou potentialisent la libération d'autres médiateurs à partir des leucocytes. La **bradykinine**, le plus connu d'entre eux, est capable, comme l'histamine, d'augmenter la perméabilité vasculaire. Les kinines proviennent du clivage de molécules plus grosses, les **kininogènes**. Ce clivage est provoqué par l'activation d'enzymes de la coagulation ou par des enzymes libérées à partir des granulocytes. Ces enzymes portent le nom de **kallicréines**. Un composant clef dans ces interactions complexes est le **facteur de Hageman**. Il induit la production des médiateurs cités précédemment, après avoir été lui-même activé pendant l'inflammation. L'un des facteurs déclenchant l'activation du facteur de Hageman est l'endotoxine des bactéries Gram négatif ou lipopolysaccharide (Chapitre 3). Le facteur de Hageman joue également un rôle important dans la coagulation sanguine qui est un phénomène majeur dans les changements tissulaires observés au cours de l'inflammation.

Les **leucotriènes** et les **prostaglandines** constituent une autre classe de médiateurs agissant sur la mobilité et sur le métabolisme des leucocytes. Ils sont également responsables, avec certains phospholipides, de l'aggrégation des plaquettes, étape importante de la coagulation. Les prostaglandines, synthétisées au niveau de l'hypothalamus, agissent sur les centres cérébraux de la thermorégulation ; elles sont, en outre, génératrices de fièvre. L'aspirine et l'indométhacine empêchent leur synthèse, inhibant leurs effets en agissant sur la voie de la cyclo-oxygénase dont elles sont issues. Cette inhibition, a pour conséquence la disparition d'un signal important de l'infection et interfère également avec un mécanisme antimicrobien.

Pendant l'inflammation, certaines protéines sont libérées, surtout à partir du foie, et leur concentration augmente dans le sérum (NdT « protéines de l'inflammation »). Leur augmentation est appelée **réponse en phase aiguë**. Certaines protéines, telles que la **proteine C-réactive**, la **protéine liant le lipopolysaccharide** et la **protéine A amyloide du sérum**, verraient leur concentration augmenter 1000 fois ou plus. D'autres comme **l'alpha$_1$-antitrypsine** et le **facteur B du complément**, ont leur concentration multipliée par deux ou par trois. Ces protéines jouent différents rôles dans l'inflammation. Par exemple, la protéine C-réactive (ainsi appelée car elle réagit avec le polysaccharide C des pneumocoques et avec les antigènes d'autres bactéries ; Chapitre 13) peut soit augmenter, soit atténuer la réponse inflammatoire en activant le complément (cf. ci-dessous) ; il en est de même des protéines liant le lipopolysaccharide qui, comme leur nom l'indique, se lient à l'endotoxine de la membrane externe des bactéries Gram négatif et l'inactivent. L'α_1-antitrypsine inhibe les protéases qui agissent pendant l'inflammation. Une autre classe importante de protéines mobilisées pendant la réponse en phase aiguë sont celles qui, comme la transferrine, se lient de façon avide au fer et à d'autres métaux. Cela réduit la disponibilité des ions nécessaires aux germes envahisseurs et aide à inhiber leur croissance.

La réponse en phase aiguë semble, à l'évidence, due d'abord à des protéines synthétisées par des « monocytes activés » (cf. ci-dessous). Deux cytokines ont été impliquées dans le déclenchement de la réponse.

Tableau 6.2. Quelques mécanismes de défense constitutifs

Ions et Petites molécules	*Source*	*Fonction*
Molécules réduites d'Oxygène OH- O_2^-, OH-/H_2O_2	Phagocytes, occasionnellement des bactéries	La pression en O_2 dans les tissus influence la croissance cellulaire; les molécules d'oxygène réduites sont antimicrobiennes
Ion Chlorure	Liquides de l'organisme	Les ions Cl^- se combinent avec la myéloperoxydase et H_2O_2 pour former un puissant système
Ion Hydrogène	Phagocytes (et autres cellules)	Antimicrobien à fortes concentrations
Acides gras	Métabolites (des phagocytes et d'autres cellules)	Action antimicrobienne plus forte à pH bas
Facteur d'activation des plaquettes (alkyl-acetyl-glycéro-phosphocholine)	Leucocytes et nombreuses autres cellules	Les effets sont multiples; il provoque l'aggrégation et la dégranulation des plaquettes; il active les monocytes mais inhibe la prolifération des lymphocytes T
Systèmes de protéines simples	***Source***	***Fonction***
Lactoferrine	Polynucléaires neutrophiles, autres granulocytes	Se lie au fer, limite la croissance bactérienne
Transferrine	Foie	Se lie au fer, limite la croissance bactérienne
Interférons	Différents types de cellules infectées par les virus	Limite la multiplication virale
IL-1	Macrophages	Provoque la fièvre, induit la synthèse de protéines de la phase aiguë dont certaines sont antimicrobiennes; rend l'endothélium vasculaire adhésif
Interleukine-6	Phagocytes, cellules endothéliales	Induit la réponse en phase aiguë; facteur de croissance pour les cellules B
IL-8	Phagocytes activés et autres cellules	Chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles et les monocytes
TNF	Macrophages	Multiples activités: mort de certaines cellules, stimula-tion d'autres cellules; nettoyage
Lysozyme	Neutrophiles, macrophages, larmes, salive, urine	Antimicrobien pour de nombreuses bactéries (dégrade la muréine)
Fibronectine	Macrophages, fibroblastes	Opsonine pour les staphylocoques
Systèmes de protéines complexes	***Source***	***Fonction***
Système du complément	Macrophages, cellules hépatiques parenchymateuses	Augmente la perméabilité vasculaire, provoque de légères contractions musculaires; chimiotactique; opsonise les bactéries; bactéricide
Système de la coagulation Kinines	Produit par l'action de protéases spécifiques (les kallicréines) sur certaines glycoprotéines du foie appelées kininogènes	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire
Peptides de fibrine	Fibrinogène	Chimiotactique
Facteur de Hageman	Système de la coagulation	Déclenche plusieurs événements inflammatoires dans le système de la coagulation

Cytokines

Les **cytokines** sont des protéines secrétées par les macrophages et les lymphocytes. Leur synthèse est induite par les interactions inter-cellulaires. Le nombre de cytokines est impressionnant ; on en connaît au moins 11 appelées **interleukines** (IL suivi d'un nombre). D'autres protéines similaires portant une appellation différente ont également été identifiées. Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'induction de la réponse immune et dans l'inflammation, nous en reparlerons en détail dans le Chapitre 7 (Tableau 7.3).

Certaines d'entre elles (littéralement, **qui déplace les cellules**) ont un rôle si important dans l'inflammation qu'il faut en parler dès à présent. **L'IL-1** est impliquée dans de nombreux évènements de l'inflammation, la fièvre, le déclenchement des protéines de l'adhésion sur les cellules endothéliales (cf. § « protéines de l'adhésion dans l'inflammation »), l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la coagulation, enfin, l'induction de radicaux oxygénés chez les neutrophiles et les monocytes. Dans de nombreux cas, l'IL-1 agit en stimulant les cellules cibles responsables de la synthèse de prostaglandines qui, en retour, agiront sur d'autres cellules. Le **facteur de nécrose tumoral** (TNF) a de nombreuses activités dont la capacité de tuer les cellules nécrotiques, de provoquer un état de cachexie (amaigrissement) dans les infections et dans les cancers, et de donner de la fièvre. L'**IL-6** a beaucoup de fonctions mais l'une de ses fonctions les plus intéressantes est d'induire la synthèse de protéines de la phase aiguë par le foie. L'**IL-8** est libérée par les phagocytes mononucléés et les cellules endothéliales en réponse à l'IL-1 et au TNF ; c'est aussi une chimiotaxine puissante et un activateur de la production de radicaux oxygénés par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Il contribue à l'accumulation de pus lors de l'inflammation.

A l'évidence, ces réactions apparaissent bénéfiques à l'hôte et s'opèrent au détriment de l'agent infectieux. En fait, même si les cytokines provoquent des dommages tissulaires localisés ou plus généraux, leur rôle principal est d'orchestrer les mécanismes protecteurs de l'hôte. Cela est prouvé par la vulnérabilité des patients qui ne peuvent pas produire de réponse inflammatoire et qui, par conséquent, succombent rapidement aux infections.

LE COMPLÉMENT

Activation de la voie classique et de la voie alterne du complément

Le système du complément est extrêment complexe. Il est formé d'un certain nombre de composants portant des noms particuliers (Tableau 6.3), il dirige un grand nombre de réactions biologiques, et il interagit avec d'autres systèmes complexes, tels que le système de la coagulation et certaines réactions immunes spécifiques. Le système du complément joue un rôle essentiel aussi bien chez les personnes malades que chez les individus sains, il est donc nécessaire de le connaître. Nous allons le présenter ici de façon succinte. Pour plus de détails, il est conseillé de consulter un ouvrage d'immunologie (cf.§ « Lectures conseillées »).

Le système du complément tire son nom du fait que l'on pensait à l'origine que ce système « complétait » la réponse immune. Ce n'est que plus tard que l'on s'est rendu compte que ce système jouait un rôle primordial, même en l'absence d'anticorps spécifiques. Le système du complément est constitutif et, au sens immunologique du terme, il est « non spécifique ». Normalement, il fonctionne au ralenti et il doit être **activé** pour assurer une part significative dans les mécanismes de défense (Fig. 6.1). Une fois activé, il accroît les défenses antimicrobiennes de plusieurs façons :

Tableau 6.3. Les facteurs du complément[a]

Facteur	Rôle dans le système du complément
Voie classique	
C1q	Se lie au fragment Fc des Ig dans les complexes Ag-Ac; Cette liaison aboutit à l'activation de C1r
C1r	C1r est clivé pour donner le C 1r, un fragment de C1r plus petit, qui est une sérine protéase qui clive le C1s
C1s	C1s est clivé pour donner un fragment C 1s ; ce dernier provoque le clivage de C4 et C2
C4	Est clivé par C 1s pour donner l'anaphylatoxine C4a, et la protéine C4b qui se lie à la membrane et devient une partie de la C3 convertase
C2	Se lie au C4b et est clivé par C 1s en C2b, qui est une sérine protéase faisant partie de la C3/C5 convertase, et en C2a qui diffuse
C3 (également présent au niveau de la voie alterne)	Clivé par C2b en l'anaphylatoxine C3a, et en la protéine C3b, qui est une opsonine et qui fait partie également de la C3/C5 convertase
Voie alterne	
Facteur B (Bf)	Analogue à C2 dans la voie classique
Facteur D (D)	Sérine protéase qui active le facteur B en le clivant
Complexe d'attaque de la membrane (MAC)	
C5	Clivé par le complexe de la convertase; C5a est une anaphylatoxine, C5b est la protéine d'ancrage de C6
C6	Se lie à C5b et ce complexe devient le point d'ancrage de C7
C7	Se lie à C5b, au complexe C6, puis C5b, C6 et C7 s'insèrent dans la membrane et deviennent le point d'ancrage de C8
C8	Se lie à C5b, C6, C7 et produit une complexe associé à la membrane stable qui peut se lier au C9
C9	Polymérise au niveau du complexe C5-C8; ceci achève la formation du MAC
Récepteurs du complément	
Récepteur du complément type 1 (CR1)	Accélère la dissociation des C3 convertases, augmente la phagocytose des micro-organismes recouverts de C3b et de C4b
Récepteur du complément type 2 (CR2)	Clearance des complexes immuns contenant du complément, récepteur de surface pour le virus Epstein-Barr (EBV)
Récepteur du complément type 3 (CR3)	Protéine d'adhésion (famille des intégrines), rôle important dans la phagocytose des micro-organismes recouverts de iC3b
Récepteur du complément type 4 (CR4)	Protéine appartenant à la famille des intégrines, rôle important dans la phagocytose des micro-organismes recouverts de iC3b

[a]Les protéines qui régulent l'activité du complément sont énumérées séparément dans le Tableau 6.5.

- Il rend les germes envahisseurs sensibles à la phagocytose.
- Il lyse directement certains d'entre eux.
- Il produit des substances qui sont chimiotactiques pour les leucocytes.
- Et, comme nous l'avons déjà vu, il déclenche la réponse inflammatoire ;

Le système du complément peut être activé par l'une des deux voies d'activation, qui débutent séparément pour finir par converger et donner les mêmes produits terminaux. Dans l'un et l'autre cas, l'activation est le résultat du clivage protéolytique de grosses protéines inertes. Certaines étapes importantes dépendent du fonctionnement de **complexes** constitués du regroupement de

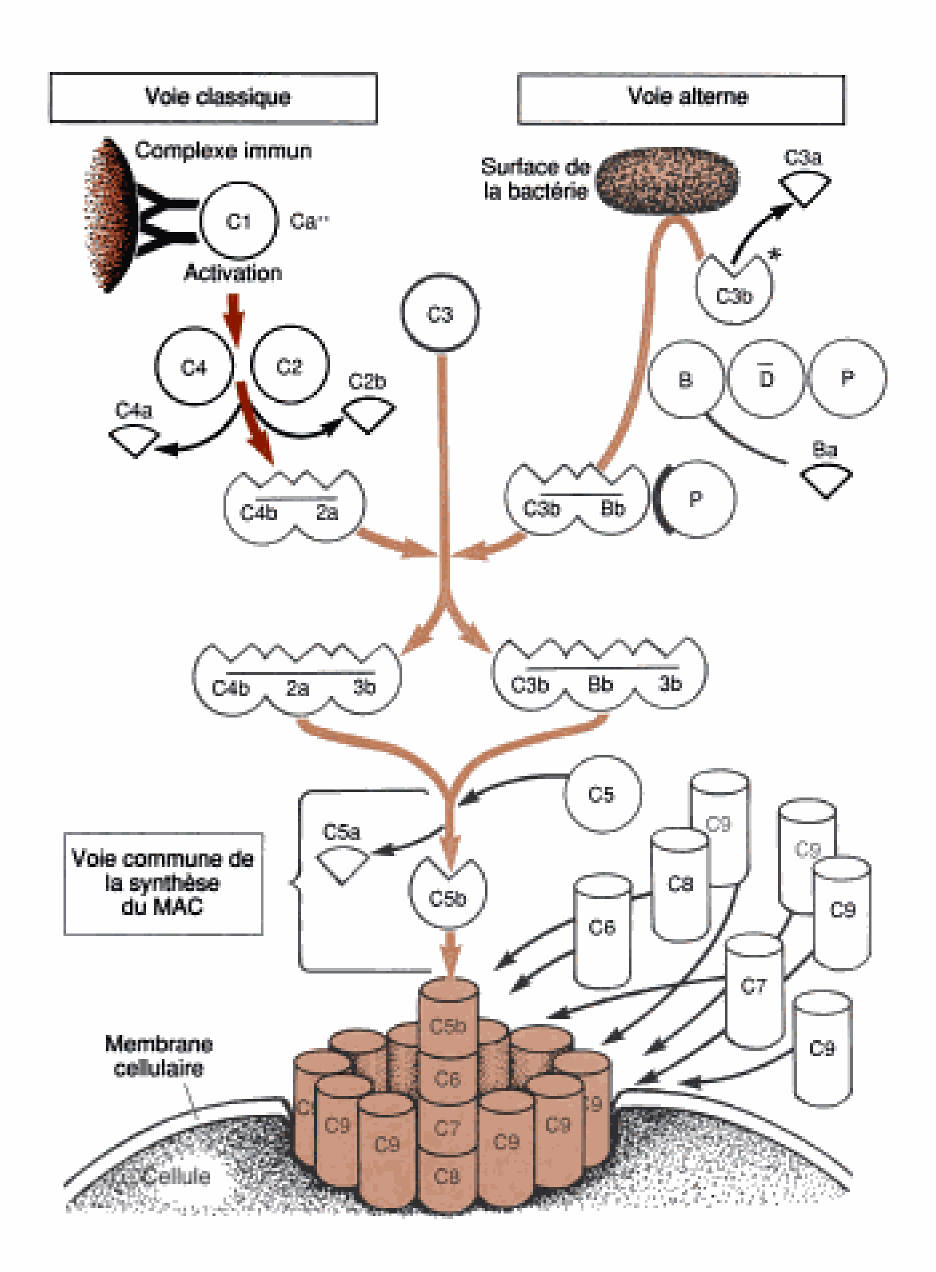


Figure 6.1. Activation du complément par la voie classique et par la voie alterne. Se référer au texte pour les détails.

plusieurs fragments clivés. Les deux voies d'activation sont connues sous le nom de voie **classique** et voie **alterne** (Fig. 6.1). La voie classique est habituellement déclenchée par la **présence de complexes antigène-anticorps** (Fig. 6.1). C'est la voie la plus courante et elle a été décrite la première, d'où son nom. La voie alterne est déclenchée **indépendamment des anticorps** (Fig. 6.1), souvent par des composants bactériens de surface, tels que des lipopolysaccharides.

Nomenclature

Le système du complément comprend 26 protéines, la plupart contenues dans le sérum, et les autres, à la surface des cellules. La nomenclature des facteurs du complément est complexe, d'une part à cause de leur nombre, et d'autre part à cause de la chronologie de leur découverte. Les principaux composants de la voie classique du complément sont désignés par la lettre C suivie par un nombre, par exemple C3 (Tableau 6.3). Lorsque le composant est clivé en cours d'activation, ses fragments reçoivent une lettre de plus, a ou b. Ainsi, C3a et C3b sont les produits du clivage protéolytique de C3. La particule « a » désigne habituellement un petit peptide soluble, alors que la particule « b » désigne un peptide plus

grand capable de se lier aux surfaces de la cellule. Lorsque les produits du clivage forment une enzyme active, ceci est indiqué par une barre, par exemple C4b2a. Les composants de la voie alterne sont désignés par des lettres, telles que **B**, **D**, **P**, sauf pour **C3b** qui est formé par les deux voies. Les protéines de contrôle de la voie classique sont désignées par une combinaison de lettres et de nombres, alors que celles de la voie alterne sont nommées **H** et **I** (Tableau 6.5).

Rôle du complément dans les défenses de l'hôte. Aperçu des fonctions des protéines du complément

L'activation du complément intervient dans plusieurs aspects importants des défenses de l'hôte. Les patients ayant un déficit génétique en certains facteurs essentiels du complément, sont particulièrement sensibles aux infections bactériennes. Des déficits héréditaires de presque tous les facteurs du complément (Tableau 6.4) ont été décrits. Beaucoup de ces patients vivent en bonne santé, mais leur vie peut être menacée dans certains cas. Ces patients sont aussi susceptibles de développer certaines maladies rares d'origine non infectieuse.

Le complément a deux fonctions spécialement orientées vers l'augmentation de la phagocytose. Il s'agit d'une part du recrutement de leucocytes par les protéines chimiotactiques (C5a) (Fig. 6.2) et d'autre part de la facilitation de la phagocytose par d'autres protéines appelées **opsonines** (Fig. 6.3).

Certains facteurs du complément sont responsables de la lyse des bactéries, de virus, de protéines ou de cellules étrangères. Il peuvent même détruire des cellules infectées perçues comme étrangères parce qu'elles contiennent des protéines virales. La lyse est réalisée par le **complexe d'attaque membranaire** qui s'insère dans les membranes et altère leur pérméabilité (Fig. 6.1). Cette activité est particulièrement importante sur les bactéries résistantes à la phagocytose (méningocoques, gonocoques), si bien que les individus ayant un déficit

Tableau 6.4. les déficits héréditaires du complément et leur rôle dans la pathogénie microbienne

Facteur affecté	Fonction déficiente	Maladies infectieuses associées
Voie classique		
C1q, C1r, ou C1s	Activation de la voie classique	Sensibilité aux infections pyogènes
C4	Activation de la voie classique	Sensibilité aux infections pyogènes
C2	Activation de la voie classique	Sensibilité aux infections pyogènes
C3	Activation des voies classique et alterne Opsonisation	Infections pyogènes, leur fréquence est parfois élevée et elles peuvent être fatales
	Phagocytose	Ce déficit montre l'importance de C3 pour faire face aux microorganismes
Voie alterne (Remarque: il n'existe pas de déficit connu en facteur B)		
D	Activation de la voie alterne	Sensibilité aux infections pyogènes
P	Activation de la voie alterne	Infections pyogènes fréquentes; méningococcémie fulminante
Complexe d'attaque		
C5, C6, C7, C8, C9	Formation du MAC et lyse cellulaire	Sensibilité accrue aux infections disséminées à *Neisseria*

Figure 6.2. Action chimiotactique de C5a diffusant à partir des bactéries vers une veinule post-capillaire. Se référer au texte pour les détails.

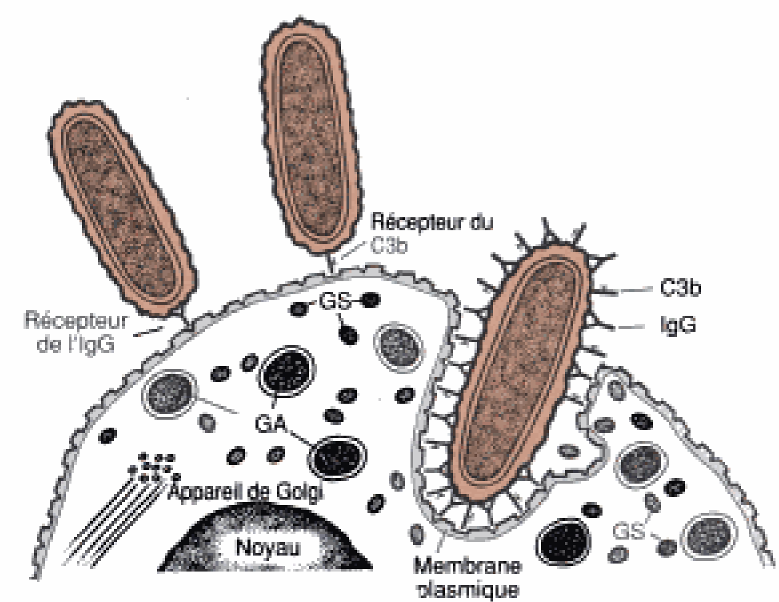


Figure 6.3. Augmentation de la phagocytose par opsonisation. Il s'agit d'une représentation schématique d'*E. coli* opsonisé par une immunoglobuline (IgG) et par le facteur C3b du complément. La partie Fc de l'immunoglobuline et le C3b qui recouvrent la bactérie, se lient au phagocyte par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Le mécanisme de cette interaction ressemble probablement à celui d'une fermeture Eclair ou peut-être à celui d'une bande Velcro. La fixation du Fc et du facteur C3b du complément conduit à l'englobement des bactéries par la membrane du phagocyte jusqu'à ce que la vésicule formée se détache et donne un organite situé à l'intérieur du phagocyte. Pendant ce temps, la dégranulation, et la fusion des granules avec la vésicule de phagocytose, forment une chambre destructrice pour les bactéries. Les granules secondaires (GS) et les granules azurophiles (GA), également connues sous le nom de granules primaires, fusionnent leur membrane avec celle du phagosome naissant, donnant le phagolysosome. Les enzymes et les protéines surfactantes libérées lors de la phagocytose, pénètrent alors dans les liquides environnants, contribuant ainsi aux changements tissulaires de l'inflammation.

génétique en certaines protéines du complexe d'attaque membranaire, sont plus sensibles aux infections dues à ces germes particuliers (Tableau 6.4).

L'activation du complément induit la réponse inflammatoire par l'intermédiaire de l'IL-1, du TNF, et des anaphylatoxines. Ces activités peuvent être considérées comme bénéfiques dans la mesure où la réponse inflammatoire aide à lutter contre les germes envahisseurs. Cependant, il existe aussi des effets néfastes, qui sont parfois très graves. Chez les personnes souffrant de troubles d'hypersensibilité, la réponse inflammatoire affecte les tissus cibles par l'intermédiaire des enzymes lysosomales d'origine leucocytaire. Ces maladies incluent l'arthrite rhumatoïde, la maladie sérique, et l'endocardite infectieuse.

Etape cruciale dans l'activation du complément : le clivage du C3

Les deux voies d'activation du complément convergent en une étape biochimique, le **clivage du facteur C3** (Fig. 6.1). A partir de là, les étapes suivantes sont similaires. Les enzymes responsables de cette activité, les **C3 convertases**,

donnent lieu à la formation de C3a et de C3b. Ces deux facteurs sont pharmacologiquement actifs. C3a est une anaphylatoxine et C3b a plusieurs fonctions : d'une part il a un rôle d'opsonine, d'autre part il se lie aux plaquettes pour induire chez ces cellules, la libération des médiateurs de l'inflammation. Par ailleurs, le C3b s'intègre à la C3 convertase de la voie alterne pour accroître sa propre synthèse et pour participer à d'autres étapes de l'activation du complément.

L'action de chacune des C3 convertases est potentiellement dangereuse, puisqu'elle produit des médiateurs de l'inflammation. Il n'est donc pas surprenant que l'organisme synthétise de puissants inhibiteurs de convertases. Nous le verrons par la suite (cf. § « Régulation du complément »).

La C3 convertase de la voie alterne

Comment la voie alterne est-elle activée ? Le C3 est clivé en permanence pour générer du C3b mais la plupart des fragments de C3b formés sont inactivés par des inhibiteurs spécifiques. Certains fragments de C3b survivent en se liant de façon covalente à la surface des bactéries. Ce **C3b lié à la surface** des bactéries est protégé de l'inactivation par les inhibiteurs et peut alors participer à des réactions ultérieures du complément. Ainsi, c'est la présence de bactéries et donc **la stabilisation du C3b** qui **favorise l'activation de la voie alterne du complément.**

La C3 convertase de la voie classique

L'activation du complément par la voie classique survient généralement en présence de complexes antigène-anticorps, elle implique donc une réponse immunologique. Elle peut, cependant être induite en l'absence d'anticorps. La voie classique fait intervenir un complexe protéique appelé **C1** et deux protéines **C2** et **C4**. C1 est assez inhabituel par sa structure et sa fonction ; il est composé de trois protéines **C1q**, **C1r** et **C1s**. Le C1q est formé de six protéines, chacune ayant la forme d'une tulipe (Fig. 6.4)

L'activation par la voie classique se déroule de la manière suivante : la « tête » globulaire du C1q se lie au fragment Fc des anticorps des complexes immuns. Cette liaison se fait uniquement avec deux types d'immunoglobuline, les IgG et les IgM. D'autres substances peuvent se lier au C1q en l'absence d'anticorps (glycolipides, polysaccharides et cristaux d'urate). La liaison du C1q aux complexes antigène-anticorps, ou aux autres substances mentionnées, active le C1r en une protéase qui peut alors déclencher l'étape suivante de la voie classique, le clivage du C1s. L'enzyme C1s activée clive le C2 et le C4 et les fragments qui en résultent, C4b2a constituent la **C3 convertase de la voie classique du complément.**

Ce processus a de nombreux points communs avec la formation de C3 convertase de la voie alterne en ce sens que le C4b, comme le C3b, se lie de façon covalente aux membranes avoisinantes. Ce mécanisme est aussi soumis à un « feedback » positif, et la production de cette convertase peut être amplifiée à mesure que les molécules de C4 sont converties. L'amplification s'accroît lorsque cette convertase clive le C3 en C3b.

Dernières étapes de l'activation du complément - Complexe d'attaque membranaire (MAC)

Lorsque le C3b est formé par l'une ou l'autre voie, les autres étapes de l'activation du complément peuvent avoir lieu (Fig. 6.1). Les deux C3 convertases se combinent avec le C3b pour donner les **C5 convertases**, qui clivent le **C5** pour donner deux fragments importants, le **C5a** et le **C5b**. Comme le C3a, le C5a est une **anaphylatoxine**, mais il a aussi d'autres activités. C'est un puissante chimiotaxine pour les phagocytes. L'autre fragment, le C5b est impliqué dans la



Figure 6.4. Facteur du complément C1q en microscopie électronique x 500 000. Sur cette coupe latérale, six sous-unités terminales sont reliées à une unité centrale par des fibrilles.

synthèse du produit final de la cascade du complément, le complexe d'attaque membranaire, composé du C5b, du C6, du C7, du C8 et du C9. C'est une arme capable de percer des trous dans la membrane des bactéries et dans certains cas, dans les cellules de l'organisme (Fig. 6.5). Les dégâts cellulaires ou la destruction des bactéries sont le résultat de l'insertion dans les membranes, de multimères de C9 ayant la forme de beignets, et qui sont assemblés avec l'aide des autres facteurs. Les trous formés rendent les cellules perméables aux ions et aux sucres. L'eau pénètre dans les cellules, la pression augmente et les cellules éclatent.

Régulation de l'activation du complément

Le système du complément est programmé pour détruire. Il doit donc être strictement régulé. Heureusement, l'activation spontanée dans le sang est contrôlée de façon précise par plusieurs mécanismes. La voie classique du complément est activée par les complexes antigène-anticorps alors que la C3 convertase de la voie alterne du complément est instable à moins d'être déposée sur une surface étrangère. L'activation du complément est inhibée par de nombreuses protéines de régulation : des protéines à l'état libre dans les liquides de l'organisme et des protéines liées aux membranes (Tableau 6.5). Par exemple, la formation de la C3 convertase des deux voies est inhibée par le **facteur accélérant la dégradation (DAF)**. Ce facteur est une glycoprotéine de membrane retrouvée sur de nombreux types de cellules, qui se lie au C4b, l'empêchant de se lier au facteur C2, et qui empêche donc la formation de la C3 convertase de la voie classique du complément (Fig. 6.1). Le DAF se lie aussi au C3b généré par la voie alterne, empêchant sa liaison avec le facteur B et donc l'assemblage de la C3 convertase de la voie

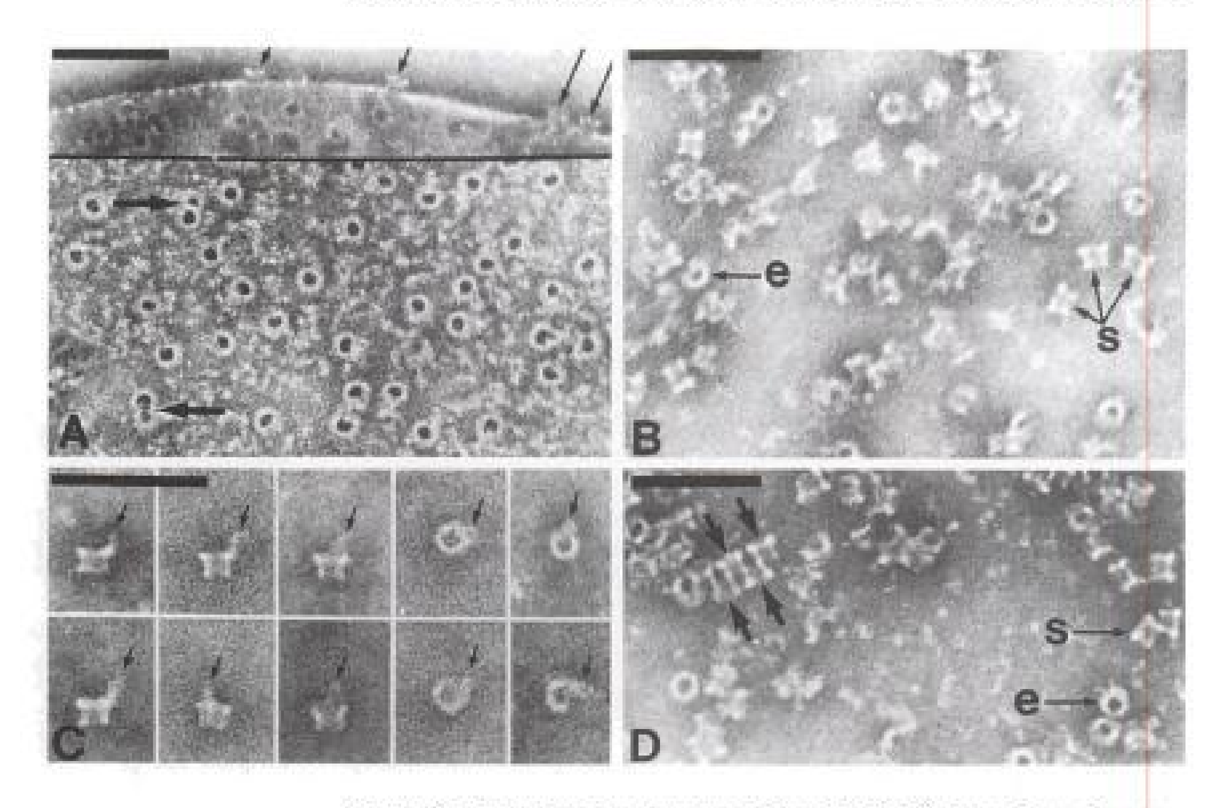


Figure 6.5. Complexes d'attaque membranaire (MAC) observés en microscopie électronique. A. Complexes d'attaque membranaire insérés dans des membranes d'hématies lysées par le complément. **B.** Complexes d'attaque membranaire isolés dans un détergent. **C.** Complexes d'attaque membranaire montrant une petite tige qui porte les facteurs C5 et C6 du complément. **D.** Oligomères de C9 formés par incubation du facteur C9 purifié. On notera la ressemblance avec les MAC, hormis l'absence de tige. La barre d'échelle indique 100 nm.

alterne (Fig. 6.1). L'activité du complément est régulée à de nombreux autres niveaux (Tableau 6.5). Ce contrôle soigneux limite les dégâts que les facteurs du complément sont capables d'infliger aux cellules ou aux tissus normaux.

L'importance de ces protéines inhibitrices est révélée chez les individus atteints d'un déficit génétique en ces protéines. Par exemple, le déficit en C1 inhibiteur est associé à une maladie sérieusement débilitante, l'**oedème angio-neurotique**, qui peut entraîner la mort par asphyxie à cause d'une obstruction des voies aériennes. Un déficit en protéine H, ou en protéine I, est associé à des **infections pyogènes récurrentes** à cause d'un défaut de régulation entraînant un déséquilibre dans la concentration d'autres facteurs du complément. Une autre maladie héréditaire grave, l'**hémoglobinurie nocturne paroxystique**, est due à un défaut de fonctionnement des protéines inhibitrices situées à la surface des hématies. En effet, chaque hématie peut fixer jusqu'à 1000 molécules de C3b par jour mais elles ne sont pas lysées car elles portent à leur surface trois protéines inhibitrices qui sont des glycoprotéines de membrane (le DAF ; le facteur homologue de restriction ou HRF ; et un inhibiteur de la formation du complexe d'attaque membranaire, CD59 ou MIRL). Chez les patients atteints de la maladie, ces protéines ne fonctionnent pas, car elles ne sont pas insérées convenablement dans la membrane. L'hémoglobinurie paroxystique se manifeste par des périodes d'hémolyse intra-vasculaire, en partie dues à la lyse par le complément.

RÔLE DU COMPLÉMENT VIS À VIS DES GERMES ET AUTRES MOYENS DE DÉFENSE DANS LE SÉRUM

Le sérum préparé à partir de sang frais tue beaucoup d'espèces bactériennes ainsi que d'autres micro-organismes. Cela est dû largement au complément ainsi qu'à une enzyme omniprésente, le lysozyme. Le complément est le facteur le plus important par son action sur un plus grand nombre d'espèces bactériennes. Il

Tableau 6.5. Protéines régulant l'activité du complément

Composé	Fonction
Protéines solubles du sérum	
C1 inhibiteur (C1 INH)	Inhibe le C $\overline{1r}$ et le C $\overline{1s}$ et empêche leur participation dans la voie classique
Protéine se liant au C4	Se lie au C4b et augmente la dégradation de la protéine (C4bp), qui est une partie de la C3 convertase de la voie classique du complément
Facteur H (H)	Se lie au C3b et augmente la dégradation de la C3 convertase de la voie alterne
Facteur I (I)	Inactive le C4b et le C3b par protéolyse
Properdine (P)	Se lie à la C3-C5 convertase et la stabilise
Inactivateur des anaphylatoxine (ANA-IN)	Inactive les anaphylatoxines C3a, C4a et C5a par protéolyse
Protéine S (S) (vitronectine)	Inhibe l'insertion du MAC dans la bicouche lipidique en se liant au complexe C5b-7
Protéines de membrane intégrales	
Récepteur du complément de type 1 (CR1)	Accélère la dissociation des deux C3 convertases
Cofacteur membranaire (MCP)	Clivage du C3b médié par le cofacteur du facteur 1
Facteur accélérant la dégradation (DAF)	Accélère la dissociation des deux C3 convertases
Inhibiteur membranaire de la lyse réactionnelle (MIRL, CD59)	Empêche la formation du MAC
Facteur de réstriction homologue (HRF)	Bloque l'insertion du MAC à la surface des cellules

ouvre également la voie au lysozyme pour dégrader de nombreuses bactéries.

Le complément tue les bactéries en s'insérant dans leur membrane grâce au complexe d'attaque membranaire. Les virus enveloppés sont également sensibles à ce complexe qui crée des pores dans leur membrane. Les micro-organismes sensibles possèdent des moyens évolués pour s'opposer à l'action du complément, nous en verrons quelques-uns au Chapitre 68. Le virus de l'herpès (HSV) constitue un exemple intéressant. Une de ses glycoprotéines, la glycoprotéine C, contient une région portant une séquence d'acides aminés similaire à celle d'une partie du récepteur de type I du complément (CR1). Cela lui permet donc de se lier au facteur C3b et d'interférer ainsi dans la neutralisation du virus par le complément.

Lysozyme

Cette enzyme est retrouvée dans la plupart des sécrétions de l'organisme et se trouve dans le sang en grande quantité (4 µg/ml). Elle clive spécifiquement la muréine des bactéries et son squelette de sucres, ainsi que la chitine des champignons (et des invertébrés). Le lysozyme est la seule enzyme présentant une telle activité chez les vertébrés. C'est un mécanisme important qui prévient les dépôts de muréine et de chitine chez l'animal, ces deux composés pouvant activer le complément et étant donc très inflammatoires.

Le lysozyme agit surtout sur les bactéries Gram positif, bien que de nombreuses espèces aient développé des modifications de la composition chimique de leur paroi visant à les rendre résistantes à l'action de cette enzyme. Les bactéries Gram négatif sont résistantes car leur muréine est protégée par la membrane externe. Le lysozyme pourrait agir en synergie avec le complément. Ainsi, la destruction de la membrane externe des bactéries Gram négatif par le complexe d'attaque membranaire exposerait la muréine à l'action du lysozyme. Mais, malgré les effets importants du complément et du lysozyme, de nombreuses bactéries y sont résistantes. Cela ne diminue pas l'importance de ce que l'on appelle l'**activité bactéricide du sérum,** dans la destruction des bactéries invasives. Comme nous l'avons déjà signalé, les patients ayant un déficit en complément sont particulièrement exposés aux infections bactériennes. Des déficits en lysozyme chez l'homme n'ont pas été décrits, il est donc difficile de définir la participation exacte de cette enzyme à l'activité bactéricide du sérum.

LES CHIMIOTAXINES DES LEUCOCYTES - L'ALARME

Nous avons vu que le facteur C5a du complément est un attractant pour les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Ce n'est pas le seul ; **certaines chimiotaxines qui diffèrent par leur composition chimique sont aussi fabriquées par les bactéries et par les cellules nucléées du sang.** Les plus importantes d'entre elles sont les leucotriènes, qui sont des produits lipidiques du métabolisme de la membrane (cf. ci-dessous) et l'IL-8, produite par les monocytes et les macrophages.

Les chimiotaxines fabriquées par les bactéries ont une origine intéressante. Il faut se rappeler que de nombreuses protéines bactériennes finissent leur maturation après leur synthèse, lorsqu'un peptide est enlevé de l'extrémité N-terminale. La synthèse de ces peptides débute avec une N-formyl-méthionine, l'acide aminé qui est à l'origine de la synthèse protéique chez les procaryotes (Tableau 3.2). Les cellules eucaryotes n'utilisent pas ce système. Ces peptides clivés ont une action attractante sur les phagocytes. Leur activité diffère en fonction de la séquence de leurs acides aminés et certains d'entre eux sont très puissants. La N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine, par exemple, est active à des concentrations molaires de l'ordre de 10^{-11} molaires ! Ainsi, les bactéries vivantes signalent-elles fortement leur présence lorsqu'elles synthétisent des protéines.

Les chimiotaxines agissent sur la mobilité et, à une moindre échelle, sur le

métabolisme oxydatif des cellules phagocytaires. Comme nous le verrons plus tard, c'est un facteur important dans la destruction des bactéries. Les chimiotaxines diffusent loin des micro-organismes qui les synthétisent. Cela crée un gradient de concentration dans les tissus avoisinants. Si les tissus sont enflammés, les neutrophiles sont déjà prêts à agir au niveau de l'endothélium vasculaire, rendu apte à l'adhésion par l'IL-1 produite par les macrophages activés. Lorsqu'ils perçoivent les chimiotaxines, les polynucléaires neutrophiles parcourent le gradient de concentration, traversent les cellules endothéliales, et se déplacent dans les tissus en direction des micro-organismes. Ce mécanisme chimiotactique dirige les polynucléaires de façon précise et efficace vers leurs cibles.

OPSONISATION ET OPSONINES - RÉPONSE DE L'HÔTE AUX MECANISMES DE DÉFENSE MICROBIENS

Les bactéries et les champignons ont développé des stratégies efficaces pour échapper à la phagocytose (Chapitre 8). Certains d'entre eux, par exemple, ont élaboré des capsules qui les rendent trop glissants pour que les phagocytes les ingèrent. L'organisme, en retour, met en oeuvre des mécanismes de défense pour faire face à ces obstacles. Les principaux sont les **opsonines**, qui sont des substances augmentant la capacité des phagocytes à ingérer des micro-organismes (Fig. 6.3). « Opsonine » vient du mot latin *opsonium*, qui signifie « saveur », terme adapté pour désigner ce qui rend les bactéries plus appétissantes aux phagocytes.

Plusieurs substances jouent normalement le rôle d'opsonine, parmi elles, on peut citer les anticorps et le facteur C3b du complément. Ce dernier se lie de façon covalente à la surface des bactéries, constituant ainsi un ligand qui est reconnu par des récepteurs présents à la surface des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Les micro-organismes recouverts de C3b s'ancrent à la surface des phagocytes pour faciliter leur captation. Les leucocytes ont à leur surface quatre types de récepteurs qui reconnaissent le C3b ou ses produits de dégradation. On les appelle **CR1**, **CR2**, **CR3**, et **CR4**, pour « complement receptor » ou récepteur du complément. Les enfants déficients en CR3 (récepteur pour le iC3b, un produit de clivage du C3b) sont très vulnérables aux infections bactériennes. Ils sont atteints du syndrome appelé **déficit de l'adhésion des leucocytes**.

Dans un chapitre ultérieur, nous verrons comment les anticorps peuvent également agir en tant qu'opsonines, et comment toutes ces substances modifient le métabolisme des phagocytes pour les rendre plus efficaces dans la captation et la destruction des micro-organismes.

LES PHAGOCYTES : LIGNE PRINCIPALE DE LA DÉFENSE CONSTITUTIVE

De tous les mécanismes de défense constitutifs antimicrobiens de l'organisme, le plus puissant est la réponse cellulaire. Elle se traduit par un afflux de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, et de monocytes dans les tissus infectés. Le Tableau 6.6 rappelle les principales propriétés de ces différentes cellules.

Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules phagocytaires très mobiles, produites dans la moelle osseuse. Ils se différencient à partir de cellules souches en deux semaines environ. Pendant cette période, ils produisent deux sortes de granules visibles au microscope, d'abord azurophiles, et plus tard, des granules spécifiques (Tableau 6.7). Une fois leur maturation achevée - notre organisme produit environ 10^{10} polynucléaires neutrophiles par jour - ils apparaissent dans

Tableau 6.6. Défenses constitutives des leucocytes

Phagocyte	Source	Fonction
Polynucléaire neutrophile	La moelle osseuse par l'intermédiaire des cellules souches du sang périphérique	Adhérence, chimiotactisme, diapédèse Phagocytose Dégranulation Action antimicrobienne, oxydative et non oxydative
Polynucléaire éosinophile	Idem polynucléaires neutrophiles	Action antiparasitaire, non oxydative et oxydative
Monocyte	La moelle osseuse par l'intermédiaire des cellules souches	Adhérence, chimiotactisme
	Du promonocyte au sang périphérique	Diapédèse Phagocytose Actions antimicrobiennes, sécrétion de cytokines
Macrophage	Monocytes du sang périphérique	Idem monocytes Synthèse de molécules importantes dont les facteurs du complément Lysozyme, IL-1, IL-8, facteur de nécrose des tumeurs et autres cytokines, activateur du plasminogène, autres protéases, médiateurs non définis, et composants importants de la membrane cellulaire dont les produits du CMH classe I et II (Tableau 6.7); Fonctions immunologiques non limitées à la préparation de l'antigène, à sa présentation, etc...

Tableau 6.7. Substances associées aux granules azurophiles et aux granules spécifiques des polynucléaires neutrophiles

	Substances antimicrobiennes		
Type de granule	O_2-indépendant	O_2-dépendante	Autres
Azurophile (lysosome)	CAP57[a] CAP37 BPI[b] Elastase Cathepsine G Défensines[c] Lysozyme	Myeloperoxydase[d]	
Spécifique	Lactoferrine Lysozyme	Cofacteurs de la NADPH oxydase[e]	Récepteurs du C5a Récepteurs des chimiotaxines bactériennes Collagénase Gélatinase Protéine liant la vitamine B_{12}

[a] CAP signifie protéines cationiques antimicrobiennes
[b] Protéine bactérienne induisant la perméabilité
[c] Protéines antimicrobiennes cationiques de faible poids moléculaire
[d] La myeloperoxydase ainsi que le facteur C1 et le peroxyde d'hydrogène forment un puissant système antimicrobien
[e] Ce complexe enzymatique se forme quand les membranes spécifiques des granules fusionnent avec la membrane cytoplasmique. On pense que les granules spécifiques apportent les cytochromes du complexe et les flavoprotéines, alors que la membrane cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles apportent une NADPH oxydase au complexe

le sang périphérique, et circulent pendant 6,5 heures en moyenne. Ils « disparaissent » alors de la circulation systémique et vont être « marginés » au niveau des vaisseaux capillaires par adhésion à l'endothélium. Quand ils subissent l'action des chimiotaxines, ils sont très fortement attirés et traversent l'endothélium vasculaire par diapédèse entre les jonctions cellulaires, puis la membrane basale, et pénètrent dans les espaces tissulaires extra-vasculaires (Fig. 6.2).

Comme nous l'avons vu précédemment, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes peuvent être attirés dans les sites infectés, d'une part par le gradient formé par les molécules chimiotactiques du complément et d'autre part par les dérivés formylés de la synthèse protéique microbienne. Nous allons voir comment les phagocytes sont orientés de façon précise vers le site de l'inflammation.

Les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les cellules endothéliales auxquelles ils adhèrent deviennent « collantes » (Fig. 6.2). Cette adhésion s'explique au niveau moléculaire par la présence de sucres à la surface des protéines, l'ensemble constituant des **glycoprotéines**. Il existe trois **récepteurs** à la surface des cellules endothéliales et environ trois à la surface des phagocytes. D'autres molécules de l'adhésion font partie de la réponse immune inductible spécifique (Chapitre 7).

Le problème qui se pose est donc le suivant. Les cellules sanguines qui sont synthétisées dans la moelle osseuse doivent pénétrer dans le courant sanguin et pouvoir y circuler sans adhérer aux parois des vaisseaux. Les cellules de l'endothélium vasculaire ne doivent donc pas devenir adhérentes. Mais il arrive un moment où ces cellules doivent devenir adhérentes. Le passage de l'état de « non adhérence » à celui d' »adhérence » est délicat pour les leucocytes, qui doivent quitter la circulation et traverser les tissus. Certains facteurs de régulation entrent alors en jeu. Il s'agit du C5a et de cytokines représentées par l'IL-1, le TNF, et l'IL-8. Ils attirent les leucocytes, stimulent les cellules endothéliales, régulent leur caractère adhérent et les poussent à synthétiser d'autres cytokines et des prostaglandines.

L'importance des récepteurs glycoprotéiques présents à la surface des polynucléaires neutrophiles est révélée chez les gens présentant des déficits congénitaux en ces glycoprotéines. Les polynucléaires neutrophiles de ces patients sont incapables de traverser l'endothélium vasculaire, de plus ils ne peuvent ni s'orienter, ni fixer ou ingérer des particules. et ils sont incapables de former du pus. Ces patients sont atteints d'une maladie congénitale que l'on appelle **déficit de l'adhésion des leucocytes** (LAD) et souffrent d'infections récurrentes, souvent fatales. Les polynucléaires neutrophiles de ces patients sont incapables de traverser les endothéliums car leurs récepteurs ne peuvent se lier aux cellules endothéliales. Il ne peuvent pas non plus fixer et ingérer des bactéries car l'un des récepteurs (appelé Mac-1) qui se lie normalement à l'opsonine du complément iC3b, est déficient. On notera que ces récepteurs sont d'un grand intérêt dans l'industrie pharmaceutique étant donné leur rôle dans les fonctions d'adhésion des leucocytes.

Chez les personnes en bonne santé, il existe une activité intense au niveau de la sous-muqueuse du tractus digestif. Le tractus digestif présente une énorme population microbienne située à seulement une couche cellulaire des tissus aseptiques de l'hôte. Cette flore abondante génère de grosses quantités de chimiotaxines, recrutant la plupart des polynucléaires neutrophiles qui sont disponibles. Ainsi, la sous-muqueuse de l'intestin est en état permanent d'inflammation, ce qui neutralise la flore microbienne de la lumière intestinale. Un déficit de synthèse de polynucléaires neutrophiles au niveau de la moelle osseuse provoqué par l'action de produits chimiques, de radiations, ou ayant une autre origine, entraîne l'apparition d'infections dues à des bactéries intestinales.

Monocytes et Macrophages

Les **monocytes** sont plus lents pour arriver au site de l'invasion microbienne. Ces cellules mononucléées circulantes s'établissent dans les tissus et deviennent ce qu'on appelle des **macrophages tissulaires** résidents. Alors que monocytes et macrophages partagent un ancêtre commun avec les polynucléaires neutrophiles, leur cinétique de maturation et leur aspect sont très différents. Contrairement aux polynucléaires neutrophiles, les monocytes **poursuivent certaines étapes essentielles de leur différenciation après avoir quitté la moelle épinière**. Par ailleurs, nous verrons plus tard (Chapitre 7) que les monocytes et les macrophages jouent un rôle à la fois dans les mécanismes de défense constitutifs et dans les mécanismes inductibles. Les cellules mononucléées jouent un rôle crucial dans **l'immunité à médiation cellulaire**. En général, les monocytes et les macrophages entre en jeu lentement, **parfois plusieurs jours après l'action des polynucléaires neutrophiles** sur les micro-organismes envahissants. Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle dans le recrutement des cellules mononucléées car ils produisent une protéine granulaire (CAP 37) qui est un attractant spécifique des monocytes. Ce retard dans l'intervention des monocytes et des macrophages est observé chez les patients qui deviennent neutropéniques à la suite de l'action de produits chimiques ou de radiations. Si la neutropénie se développe lentement, les monocytes ont le temps de remplacer les polynucléaires neutrophiles. Le risque d'infection est plus faible chez ces patients que chez ceux atteints d'un déficit brutal en polynucléaires neutrophiles.

Il est important de noter que les macrophages tissulaires ou résidents sont répartis dans tout l'organisme. Ils ont des fonctions et des noms différents suivant les tissus. Ainsi, on les appelle cellules de Küpffer dans le foie, macrophages alvéolaires dans les poumons, ostéoclastes dans l'os, microglie dans le cerveau, etc... Ils sont capables de phagocyter les micro-organismes envahissants. Par ailleurs, les macrophages contribuent grandement à la réponse inflammatoire, en libérant de l'IL-1 qui accroît l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium des capillaires, ainsi que du TNF, qui active les polynucléaires nouvellement arrivés. Les macrophages libèrent aussi un activateur de la réaction en phase aiguë (l'IL-6) et un attractant pour les polynucléaires neutrophiles (IL-8). Ces macrophages sont renouvelés par l'arrivée et la différenciation de monocytes de la moelle osseuse. Les plus actifs proviennent de monocytes libérés au niveau des sites d'inflammation.

Figure 6.6. Phagocytose d'*E. coli* par un polynucléaire neutrophile. Des polynucléaires neutrophiles sont incubés avec une souche d'*E. coli*. Après 60 secondes, on observe une bactérie partiellement englobée dans un phagosome et un amas de bactéries attachées à la surface du polynucléaire. Microscopie électronique x 19.000. Cf. Fig. 22.3 pour une photographie de la phagocytose d'une légionnelle.

Comment les polynucléaires neutrophiles détruisent-ils les micro-organismes ?

Une fois les polynucléaires parvenus au niveau de leur cible microbienne, ils doivent effectuer plusieurs choses pour accomplir leur action antimicrobienne. Ils doivent tout d'abord fixer et ingérer les micro-organismes, soit spontanément soit à l'aide d'opsonines, pour ensuite les tuer (Fig. 6.3, 6.6 - 6.8, et 7.5).

Les granules des polynucléaires neutrophiles peuvent être considérées comme des lysosomes au sens large, contenant de grandes quantités d'enzymes hydrolytiques puissantes et d'autres substances actives. Elles sont contenues à l'intérieur d'unités membranaires (Fig. 6.7 et 6.8). Les **granules azurophiles**, ou **primaires**, contiennent du lysozyme, de l'élastase, une protéase ressemblant à la chymotrypsine, une myéloperoxydase, et plusieurs protéines cationiques qui ont également un pouvoir antibactérien puissant (Tableau 6.7). Les **granules spécifiques**, ou **secondaires**, contiennent une cytochrome, une protéine qui lie le fer (ou lactoferrine) et qui se lie également à la vitamine B12, et enfin une collagénase.

La membrane des polynucléaires neutrophiles contient des récepteurs pour les chimiotaxines et les opsonines. Après liaison avec les chimiotaxines, les récepteurs sont internalisés et remplacés par de nouveaux récepteurs. L'efficacité

du chimiotactisme est due à la **mobilité inhabituelle des polynucléaires neutrophiles**. Ils se déplacent en réorganisant leurs filaments cytoplasmiques et leurs microtubules. Au niveau des microfilaments, une protéine, la gelsoline, agit sur l'actine et la myosine (d'où une analogie entre polynucléaires neutrophiles et muscle lisse). Au cours du chimiotactisme, la partie des polynucléaires neutrophiles située à l'avant du gradient de chimiotactisme, forme une structure appelée **lamellopodium**, qui renferme de nombreux microfilaments. La partie des polynucléaires située dans le bas du gradient forme une structure en forme de bouton, l'**uropode**.

La phagocytose diffère de la pinocytose du fait de la captation de **particules** solides plûtot que liquides. Les phagocytes enferment les bactéries ou bien d'autres particules de taille convenable dans une structure en forme de poche, le **phagosome**, qui s'invagine, en déplaçant le noyau et les granules vers l'uropode (Fig. 6.6, 6.8 et 7.5). Les granules cytoplasmiques libèrent ensuite leur contenu dans le phagosome par fusion de leurs membranes. Le **phagolysosome** se détache et devient un organite cytoplasmique séparé. Lorsque le phagolysosome est formé, la fusion des granules est achevée et on peut voir les bactéries recouvertes de protéines antibactériennes. Ainsi, de même que les serpents neutralisent leur proie avant de les avaler, les polynucléaires neutrophiles tuent les bactéries avant de les ingérer complètement.

Les bactéries sont prises dans la membrane plasmique des polynucléaires neutrophiles par un mécanisme analogue à celui d'une fermeture-Eclair, les récepteurs de la surface du phagocyte s'attachant progressivement aux ligands situés sur la surface de la bactérie (Fig. 6.3 et 6.7). Cet attachement stimule deux mécanismes entraînant la destruction des bactéries par les phagocytes ; le premier mécanisme est dû au métabolisme oxydatif important qui conduit à la synthèse de peroxyde d'hydrogène et d'autres composés toxiques pour les micro-organismes (Fig. 6.7 et 6.8). C'est la **destruction oxygène-dépendante**. Le deuxième mécanisme est la libération à l'intérieur du phagosome de composés toxiques provenant des granules. C'est la **destruction oxygène-indépendante**.

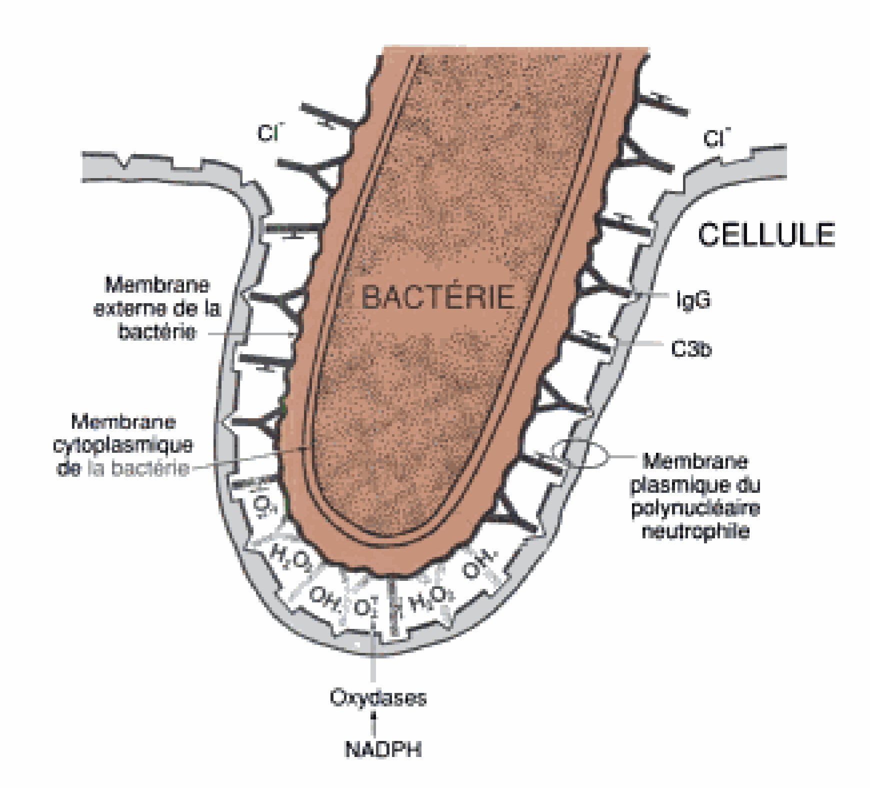


Figure 6.7. La NADPH oxydase catalyse la formation d'ions O_2^- bactéricides et les transforme en H_2O_2. Portion du phagolysosome montrant la relation entre l'enzyme (oxydase) qui catalyse l'oxydation de nucléotides pyrimidiques (NADPH) et la réduction d'O_2 en O_2^-, H_2O_2 et la formation de radicaux hydroxyles libres qui gagnent le phagolysosome. Le H_2O_2 réagit avec la myéloperoxydase et l'ion chlorure pour donner de l'acide hypochlorique. Cette substance hautement cytotoxique, est létale pour les micro-organismes. Curieusement, la vacuole phagocytaire semble être capable d'abriter ces réactions très toxiques, protégeant le phagocyte suffisamment longtemps pour qu'il accomplisse sa fonction.

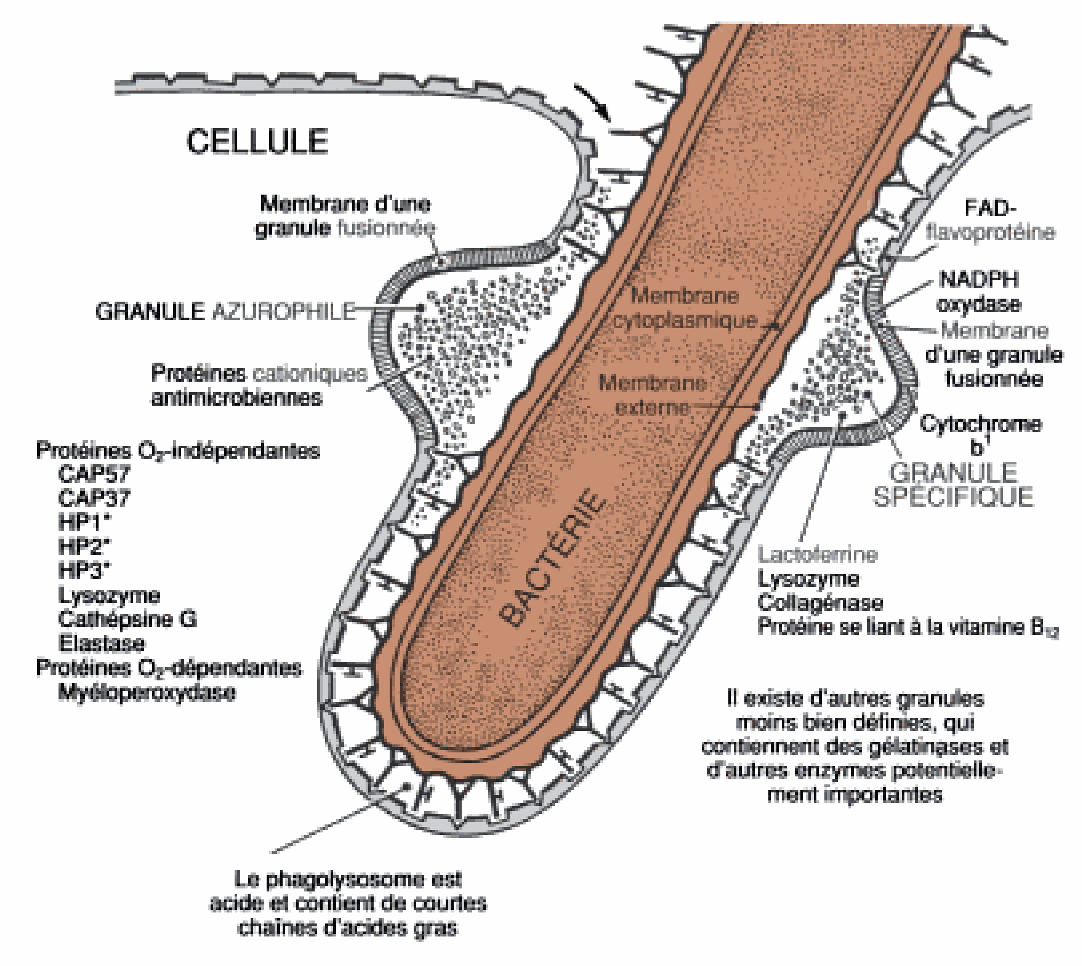


Figure 6.8. Fusion entre la phagosome et les granules. Comme nous l'avons signalé dans la Figure 6.7, la fusion entre les membranes des granules spécifiques et la membrane cytoplasmique donne un complexe enzymatique qui génère les formes réduites d'oxygène, dont le H_2O_2 qui constitue avec les chlorures et la myéloperoxydase des composés antibactériens. La fusion des granules spécifiques et des granules azurophiles avec le phagosome active les mécanismes antimicrobiens oxygène-indépendants.

Il semble que les granules spécifiques fusionnent d'abord. Elles libèrent plusieurs protéines dans le phagolysosome; le lysozyme va attaquer la muréine des bactéries et la lactoferrine va se lier solidement au fer, privant les bactéries de ce métal essentiel. La lactoferrine liée au fer possède aussi une action directe antimicrobienne. Les granules azurophiles libèrent un mélange de substances très complexes telles que les protéines cationiques antimicrobiennes CAP57, CAP37, et les défensines. Deux enzymes protéolytiques, la cathepsine G et l'élastase, ainsi que le lysozyme, sont aussi libérées par les granules azurophiles. Enfin, l'action antimicrobienne oxygène-indépendante est aussi médiée par des ions hydrogène et par de courtes chaînes d'acides gras, produits par le métabolisme glycolytique des polynucléaires neutrophiles.

DESTRUCTION OXYGENE - DEPENDANTE

La fusion des membranes des granules spécifiques avec la membrane des phagosomes (dérivée de la membrane plasmique) met en présence trois composants : la NADPH oxydase de la membrane plasmique (qui est une FAD-flavoprotéine cytochrome réductase) s'unit à au cytochrome b, au niveau de la membrane des granules spécifiques. Ce complexe, en présence d'une quinone, réduit l'oxygène (O2) en anion superoxyde, O_2^-. L'ion superoxyde est transformé en peroxyde d'hydrogène suivant les réactions suivantes : $2O_2^- + H_2O \longrightarrow H_2O_2 + O_2$. C'est une réaction très rapide catalysée par une enzyme appelée **superoxyde dismutase**.

L'importance de ce mécanisme oxydatif de destruction des bactéries est illustré par l'exemple des enfants atteints d'une affection congénitale appelée **granulomatose chronique** (**CGD**), et qui sont incapables de fabriquer l'ion superoxyde. Ces enfants ont un taux faible en l'un des composants essentiels de la réaction, le cytochrome b. Bien que leurs polynucléaires neutrophiles puissent assurer une phagocytose normale, ils n'oxydent pas efficacement le NADPH et ne peuvent pas tuer les bactéries par voie oxydative. La raison pour laquelle cette maladie est plutôt une maladie de l'enfance, c'est qu'elle provoque des infections sévères si bien que ces enfants atteignent rarement l'âge adulte, même avec un traitement antibiotique.

Le mécanisme oxydatif tue les micro-organismes par un mécanisme complexe faisant intervenir plusieurs radicaux et espèces chimiques différentes. Le peroxyde d'hydrogène joue un rôle important car, grâce à une enzyme, la **myéloperoxydase**, il transforme les ions chlorures en ions hypochlorites très toxiques (ce sont ces ions qui sont présents dans l'eau de javel) (Fig. 6.7, 6.8, et Tableau 6.7). La myéloperoxydase se déverse dans le phagosome par fusion des granules azurophiles. Dans certains cas, le peroxyde d'hydrogène est produit par les bactéries elles-mêmes. Les pneumocoques, par exemple, libèrent beaucoup de H_2O_2 car ils ne possèdent pas de catalase qui peut détruire ce composé. Ainsi, ils se suicident littéralement quand ils se trouvent dans une vacuole de phagocytose. Ils ne sont pas particulièrement dangereux pour les patients atteints de granulomatose chronique, car les cellules de ces patients ne fabriquent pas suffisamment de peroxyde d'hydrogène.

DESTRUCTION OXYGÈNE-INDEPENDANTE

La destruction oxygène-indépendante est aussi déclenchée par la fixation des bactéries opsonisées à la membrane plasmique des polynucléaires neutrophiles (Fig. 6.7 et Tableau 6.7). Il semble que les granules spécifiques fusionnent d'abord avec les phagosomes et libèrent plusieurs protéines bactéricides, dont le **lysozyme** et la **lactoferrine**. Les granules azurophiles libèrent ensuite des **protéines cationiques antimicrobiennes** dans les phagosomes. Certaines de ces protéines sont « amphiphiles » (en partie hydrophiles et en partie hydrophobes) et ressemblent à d'autres cations tensioactifs. Apparemment, ces protéines lysent la membrane externe des bactéries Gram négatif et les tuent en créant une fuite de composants vitaux. Chacune de ces substances a un spectre antimicrobien spécifique, mais elles tendent à toucher davantage les bactéries Gram négatif que les bactéries Gram positif. Ces protéines pourraient jouer un rôle dans la survie de certains enfants atteints de granulomatose chronique.

Le mécanisme oxygène-indépendant intervient aussi dans la destruction des bactéries dans les conditions hautement anaérobies réunies au sein d'un abcès profond. Récemment, il a été mis en évidence des déficits en protéines cationiques chez des patients atteints d'infections dermatologiques chroniques et d'abcès. La maladie génétique connue sous le nom de syndrome de Chediak-Higashi est due à la fusion prématurée des granules des polynucléaires neutrophiles alors que les cellules sont encore dans la moelle osseuse. Ainsi, lorsque les polynucléaires neutrophiles matures de ces patients phagocytent les bactéries, leurs granules ont déjà été utilisées, réduisant de façon significative le pouvoir destructeur de ces cellules. Les granules des cellules de ces patients sont dépourvues aussi de certaines protéines cationiques, plus particulièrement la cathepsine G.

Quelle est l'attitude des différentes espèces de bactéries face aux deux mécanismes bactéricides mis en oeuvre par les polynucléaires neutrophiles ? En général, les micro-organismes de l'intestin, tels que les bacilles Gram négatif, sont rapidement tués par le mécanisme oxygène-indépendant. Les bactéries Gram positif, que l'on retrouve sur la peau et au niveau de l'épithélium du tractus respiratoire supérieur, ont tendance à être résistantes à la destruction oxygène-indépendante et sont tuées surtout par voie oxygène-dépendante. Ceci est peut-

être le reflet de l'abondance d'oxygène au niveau de la peau et de son absence dans l'intestin.

Les polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ressemblent aux polynucléaires neutrophiles dans leur mode de vie et dans leur fonction. Cependant, leur action est orientée non pas vers les bactéries mais vers les parasites animaux. L'augmentation de ces cellules dans le sang, ou **éosinophilie**, est le reflet d'un polyparasitisme (schistosomiase, trichinose, par exemple). La raison de cette spécificité n'est pas connue. Il a été montré que les granules cytoplasmiques des polynucléaires éosinophiles transportent de grandes quantités d'une enzyme, la peroxydase éosinophile, ainsi que des protéines cationiques spécifiques, qui ont la capacité de tuer certains parasites. Ainsi donc, les polynucléaires éosinophiles sont dotés d'un équipement anti-infectieux similaire à celui des polynucléaires neutrophiles, mais spécifiquement orienté vers certains parasites supérieurs.

Action destructrice des monocytes et des macrophages

Les monocytes et les macrophages servent à nettoyer les restes de la confrontation des micro-organismes et des polynucléaires neutrophiles. Ils phagocytent les micro-organismes et les débris laissés par les polynucléaires neutrophiles. Leurs mécanismes de chimiotactisme, de phagocytose et de destruction microbienne ressemblent à ceux des polynucléaires neutrophiles. Il faut rappeler que ces cellules, contrairement aux polynucléaires neutrophiles, continuent leur différenciation après avoir quitté la moelle osseuse . De plus, quand elles sont convenablement stimulées, elles peuvent passer à **l'état activé**. Dans ce cas, leur pouvoir de phagocytose est plus élevé : elles captent davantage d'oxygène, et sécrètent de nombreuses enzymes hydrolytiques. En général, elles sont mieux préparés à tuer des micro-organismes, et ont été surnommées, très justement « macrophages en colère ». **L'activation des macrophages est déclenchée par des substances synthétisées en réponse à la présence de micro-organismes**, telles que le facteur C3b du complément ou l'interféron gamma. Ils peuvent aussi être activés par d'autres composés comme l'endotoxine des bactéries Gram négatif. Bien que des bactéries, des champignons ou des protozoaires puissent se développer à l'intérieur de macrophages non stimulés, ils sont, en général, tués lorsque les macrophages sont activées.

La propriété la plus importante des macrophages est peut-être leur capacité à participer à l'induction de réponses immunes spécifiques. En tant que nettoyeurs de l'organisme, ils l'aident à se débarrasser non seulement des micro-organismes envahisseurs, mais aussi de tumeurs et d'autres cellules étrangères. Ils agissent en stimulant le développement des lymphocytes impliqués dans la réponse immune. En retour, ils répondent aux signaux émis par certains de ces lymphocytes, qui eux-même stimulent la différenciation et l'activation des macrophages. Il existe ainsi des interactions profondes entre macrophages et cellules du système immunitaire induit. Les mécanismes de défense constitutifs et les mécanismes de défense induits sont intimement mêlés.

LECTURES CONSEILLÉES

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1991.

Bachner RL. Chronic granulomatous disease of childhood: clinical, pathological, biochemical, molecular, and genetic aspects. Pediatr Pathol 1990;10: 143-153.

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1989.

Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. N Engl J Med 1987;316:1525-1530.
Klein J. Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, Inc., 1990.
Muller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. Ann Rev Biochem 1988;57:312-347.
Paul WE. Fundamental immunology. New York: Raven Press, 1989.
Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. London: Gower Medical Publishing, 1989.
Rotrosen D, Gallin JI. Disorders of phagocyte function. Ann Rev Immunol 1987;5:127-150.
Spitznagel JK. Antibiotic proteins of human neutrophils. J Clin Invest 1990;86:1381-1386.
Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990:346:425-434

7

Les défenses induites de l'organisme

H. Kirk Ziegler (avec l'assistance de Roderick Nairn)

IMMUNITÉ NATURELLE ET IMMUNITÉ ACQUISE

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les réponses immunes naturelles sont celles qui ne dépendent pas d'une exposition préalable à l'agent envahisseur ; elles n'augmentent pas non plus après exposition à cet agent. La plupart de ces mécanismes sont plutôt non spécifiques et constituent la première ligne de défense contre les agents pathogènes.

Contrairement aux mécanismes de l'immunité naturelle, les mécanismes de défense acquis sont, eux, très spécifiques du « non soi » et sont qualitativement et quantitativement modifiés par l'exposition à l'antigène. Les deux caractéristiques majeures de l'immunité acquise sont la **spécificité** et la **mémoire**.

SPECIFICITÉ : DISTINCTION ENTRE « SOI » ET « NON SOI »

Les réactions de défense immunitaires sont basées sur la capacité du système immunitaire à distinguer le « soi » du « non soi » et, donc sur sa capacité à préserver l'individualité et l'intégrité de l'organisme. Le « soi » peut être défini comme l'ensemble des tissus, cellules et molécules faisant partie intégrante de l'organisme, et qui sont codés par le génome. Le « non soi » est constitué par tout le reste. En règle générale, le système immunitaire reconnaît des entités appelées antigènes, n'appartenant pas au « soi », et il répond de façon à les éliminer de l'organisme. Chez l'homme, si le « non soi » est un organisme pathogène, les mécanismes de défense viseront à arrêter l'infection.

La conservation de l'individualité ou de l'intégrité d'un organisme est une nécessité fondamentale. Les défenses « immunologiques » sont des phénomènes biologiques normaux propres à tous les organismes vivants, y compris les bactéries. Ces dernières, par exemple utilisent des nucléases pour éliminer l'ADN qui pourrait contaminer leur génome, et elles élaborent des substances toxiques pour conquérir leur environnement immédiat ; les mécanismes de résistance aux antibiotiques traduisent la lutte qui a lieu au sein des germes. Certains parasites utilisent des méthodes de camouflage en masquant leur surface avec les antigènes de l'hôte. Les virus, quant à eux, assurent leur survie en se cachant à l'intérieur de l'ADN de l'hôte. Lorsque les mécanismes de défense des micro-organismes sont en conflit avec les nôtres, les manifestations pathologiques apparaissent. Comme disait Lewis Thomas, « *la maladie résulte habituellement de négociations inabouties sur la symbiose, de l'empiètement de la ligne par une partie ou par l'autre, d'une mauvaise interprétation biologique des frontières* ». En fait, de

nombreux symptômes de l'infection sont provoqués non par la présence du micro-organisme, mais par les mécanismes de défense immunitaires de l'hôte. Nos moyens de défense pour lutter contre les micro-organismes sont si puissants que le danger provient d'avantage de nous que du micro-organisme lui-même.

Quel est le coût du maintien de l'intégrité de l'organisme par les mécanismes de défense ? La vieillesse et la mort sont peut-être « le prix à payer » pour maintenir notre individualité ; l'une des explications du vieillissement étant que la dégénération des tissus est provoquée par la bataille prolongée entre le « soi » et le « non-soi », avec pour résultat une accumulation, dans l'organisme, de toutes sortes de dommages. En effet, le système immunitaire fait quelquefois des erreurs dans la différenciation du « soi » et du « non-soi » (réactions auto-immunes). Les molécules effectrices activées au cours des conflits avec les micro-organismes peuvent endommager les cellules et les tissus de l'hôte. Et le fait de sacrifier quelques cellules pour le bien de l'organisme (comme cela se produit avec les « mini-amputations » qui ont lieu lors de la destruction des cellules infectées par les virus) est une stratégie saine mais nocive pour l'organisme. Ainsi, le système immun doit-il fournir des moyens efficaces et puissants pour reconnaître les millions de composés différents qui font partie du « non-soi » et il doit aussi répondre avec le minimum de dégâts vis-à-vis de nos propres tissus. Pour cela, la nature a donné aux animaux supérieurs des moyens de défense immunitaires spécifiques qui ne sont mis en oeuvre que lorsque cela est nécessaire. Il s'agit de l'**immunité acquise spécifique**.

LA MÉMOIRE : LE CONCEPT D'IMMUNISATION

Le système immunitaire a la capacité de se rappeler une exposition précédente à l'antigène ; il peut alors répondre plus rapidement et de façon plus importante lors d'une nouvelle exposition. Cette caractéristique du système immunitaire a été utilisée pour protéger les gens par l'immunisation. Pour illustrer le concept d'immunisation, considérons une infection expérimentale chez la souris (Fig. 7.1). On injecte des quantités différentes de micro-organismes pathogènes à des groupes de souris n'ayant jamais été en contact avec ces germes, et on note les survivants après un certain délai. Avec 10^4 bactéries, la moitié des animaux meurt, et on définit ainsi la **dose létale** 50% ($DL_{50} = 10^4$). La même expérience est menée avec les animaux qui ont survécu à la première infection (c'est-à-dire les animaux qui ont reçu par exemple 10^3 bactéries), il faut maintenant 10^7 germes pour tuer la moitié des animaux, ce qui traduit l'immunité ou la résistance aux effets létaux de l'infection. Ces animaux ont donc acquis une résistance accrue et une immunité vis-à-vis du pathogène, du fait de l'exposition préalable à cet antigène, c'est-à-dire qu'ils gardent en mémoire leur précédente histoire. La spécificité de cette immunité acquise est démontrée par le fait qu'ils ne sont pas plus résistants que des contrôles normaux, vis-à-vis d'un autre pathogène n'ayant aucune relation antigénique avec les germes injectés. Le système immunitaire

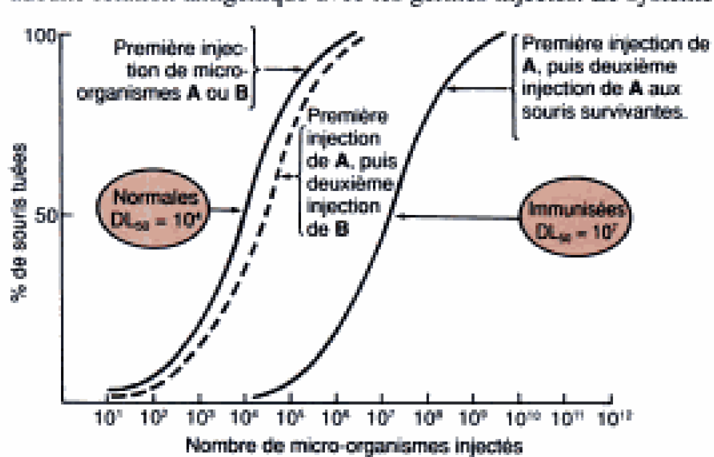


Figure 7.1. Immunité acquise spécifique. Dans cette expérience, un groupe d'animaux est inoculé, comme indiqué, avec des micro-organismes pathogènes désignés par les lettres *A* et *B* et qui n'ont aucune parenté antigénique. On note le pourcentage d'animaux tués par l'infection, en fonction du nombre de micro-organismes injectés à chaque animal. Les animaux ayant reçu une première injection de micro-organisme A sont résistants ou immunisés vis à vis d'une seconde stimulation par le micro-organisme A.

s'est donc souvenu de l'agression spécifique précédente, et s'est adapté avec succès pour maintenir l'organisme en bonne santé. Cette capacité est appelée **mémoire immunologique**.

Il existe deux types d'immunité, l'immunité **humorale** et l'immunité **cellulaire**. Cette distinction est basée sur la capacité de transférer la résistance à des animaux ou des êtres humains, soit au moyen du sérum (humeurs), soit au moyen des cellules du donneur immun. L'immunité humorale spécifique résulte de l'action de protéines du sérum appelées **anticorps**, alors que l'immunité cellulaire est médiée par les **lymphocytes T** spécifiques de l'antigène. Les anticorps (produits par les lymphocytes B) et les lymphocytes T jouent un rôle dans l'immunité, mais l'importance relative de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire dépend du pathogène et du site de l'infection. Par exemple, la résistance à une toxine est habituellement humorale, les anticorps se liant à la toxine et neutralisant son action nocive. Les anticorps se lient aussi à l'antigène, ce qui facilite son ingestion par les cellules phagocytaires et permet l'activation du complément (Chapitre 6). Les pathogènes qui peuvent se multiplier à l'intérieur des cellules de l'hôte, quant à eux, ne sont pas accessibles aux anticorps. L'immunité vis-à-vis de ces micro-organismes intra-cellulaires demande la coopération des lymphocytes T et des macrophages. Cette interaction est médiée par la sécrétion de facteurs solubles appelés **cytokines**, qui sont libérés surtout par les lymphocytes et par les macrophages (Chapitre 6). Certaines cytokines appelées **facteurs activant les macrophages** (MAF) augmentent les fonctions tueuses des macrophages, ce qui leur permet de détruire les micro-organismes intra-cellulaires. L'immunité à médiation cellulaire peut aussi être exprimée par l'action directe d'une sous-classe de cellules T appelée **lymphocytes T cytotoxiques**. Ces derniers reconnaissent les antigènes situés à la surface des cellules infectées. C'est ainsi qu'ils peuvent tuer des cellules infectées par un virus très tôt dans le cycle d'infection, c'est-à-dire avant que les virions ne soient produits en masse. L'immunité acquise spécifique est donc exprimée soit par la sécrétion d'anticorps et de cytokines, soit par contact direct cellule à cellule.

SÉLECTION CLONALE - PARADIGME CENTRAL DE L'IMMUNOLOGIE

La spécificité et la mémoire de l'immunité acquise sont médiées par les **lymphocytes** et leurs récepteurs à travers un processus de **sélection clonale** (Fig.7.2). L'hypothèse de sélection clonale suggère qu'il y a des millions de lymphocytes différents, chacun d'eux possédant des récepteurs spécifiques d'un antigène particulier. Ces récepteurs sont des **immunoglobulines** lorsqu'ils sont situés à la surface des lymphocytes B et des protéines apparentées appelées **récepteurs des cellules T** lorsqu'ils sont localisés sur les lymphocytes T. Quand un antigène se lie à son récepteur spécifique sur un lymphocyte, ce dernier prolifère et se différencie. Cela entraîne une multiplication clonale des lymphocytes portant cette même spécificité. Ainsi, la mémoire immunologique spécifique est due à la prédominance de clones de lymphocytes ayant une spécificité particulière. Dans l'exemple décrit ci-dessus (Fig. 7.1), les souris immunisées spécifiquement ont pu faire face à un nombre plus élevé de microbes car elles ont développé davantage de lymphocytes porteurs de récepteurs spécifiques des antigènes microbiens.

MÉMOIRE IMMUNOLOGIQUE : RÉPONSES PRIMAIRES ET RÉPONSES SECONDAIRES

Lorsqu'il rencontre un antigène pour la première fois, le système immunitaire produit une **réponse immune** dite **primaire** (Fig. 7.2). Les rencontres suivantes sont appelées **réponses secondaires**. Si l'on mesure la quantité d'anticorps générés dans une réponse primaire et une réponse secondaire, on peut mettre en évidence des différences importantes (Fig.7.3). La réponse secondaire survient

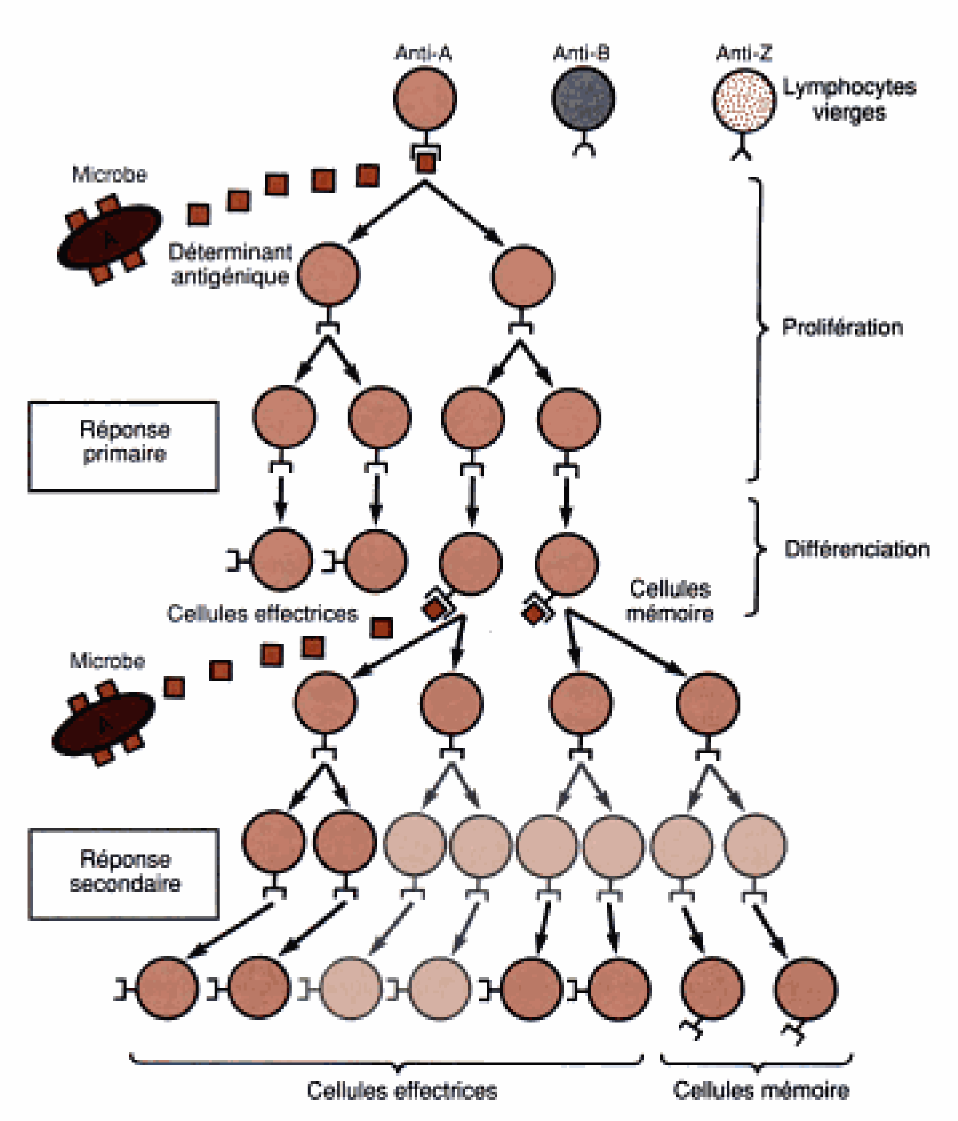


Figure 7.2. Sélection clonale. Lorsqu'un antigène (représenté par les petits carrés) est introduit dans le système immunitaire, il se lie aux clones des lymphocytes porteurs de récepteurs pour l'antigène, et cela entraîne la prolifération et la différenciation des lymphocytes représentés sur la figure. [Les clones de lymphocytes réactifs vis à vis d'autres antigènes ne sont pas stimulés] On dit que l'antigène sélectionne certains clones pour qu'ils prolifèrent. Il faut noter que lors du deuxième contact avec le même antigène, un nombre relativement élevé de clones (cellules mémoire) peut interagir avec l'antigène. C'est la mémoire immunologique spécifique. Ce processus survient à la fois avec les lymphocytes B et T. Pour simplifier la figure, la fonction des cellules présentatrices de l'antigène et les autres interactions moléculaires n'ont pas été représentées.

après une période de latence plus grande ; son intensité est supérieure à celle de la réponse primaire et elle dure plus longtemps. De plus, différentes variétés d'immunoglobulines sont produites lors de la réponse secondaire.

Le fait que la réponse secondaire (appelée aussi **réponse anamnestique** ou **réponse mémoire**) soit plus rapide et plus forte que la réponse primaire, s'explique par la sélection clonale et par la différenciation des lymphocytes B et T, survenant durant le contact initial avec l'antigène. Par des mécanismes encore inconnus, certains lymphocytes deviennent des **cellules effectrices**, c'est-à-dire des cellules capables de provoquer une réaction immédiate, alors que les autres deviennent des cellules mémoire. En général, les cellules effectrices expriment leur fonction pendant une période définie et le plus souvent courte. Les plasmocytes sont les cellules effectrices des lymphocytes B et les cellules cytotoxiques sont les cellules effectrices des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). La mémoire

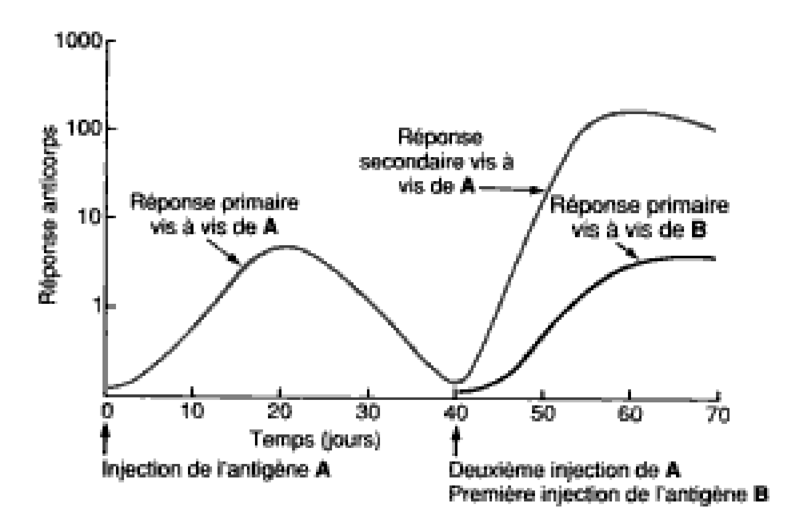


Figure 7.3. Réponses immunes primaire et secondaire. La réponse anticorps aux antigènes *A* et *B* est indiquée en fonction du temps après une stimulation primaire et une stimulation secondaire avec ces antigènes. La réponse secondaire à l'antigène A est plus rapide et plus forte.

immunologique est due au fait que les lymphocytes mémoire ont une vie longue et peuvent persister pendant plusieurs années. Ils sont capables de se différencier rapidement en cellules effectrices lorsqu'ils sont stimulés par un antigène. En ce qui concerne les cellules de la lignée B, les cellules mémoire sont prêtes à sécréter de grosses quantités d'anticorps rapidement lorsqu'elles sont activées par un deuxième contact avec l'antigène.

TOLÉRANCE IMMUNOLOGIQUE

Comment le système immunitaire différencie-t-il le « soi » du « non-soi » ? Il existe deux hypothèses. La première suggère que les gènes codant pour les récepteurs antigéniques spécifiques des molécules du « soi » sont absents du génome. La deuxième, la plus probable, est que le système immunitaire est capable de répondre à la fois au « soi » et au « non-soi », mais qu'il existe des mécanismes pour éviter les réactions potentiellement néfastes qui pourraient être dirigées contre le « soi ». Mais l'existence de **maladies auto-immunes** (maladies provoquées par des réponses immunitaires dirigées contre des antigènes du « soi ») prouve qu'il peut y avoir reconnaissance du « soi ».

Plusieurs observations expérimentales indiquent qu' au cours de son développement, le système immunitaire « apprend » tôt à ne pas répondre aux composants du « soi ». Ainsi, si on injecte un antigène à une souris à la naissance, période pendant laquelle le système immun est encore immature, elle ne répondra pas à cet antigène à l'âge adulte. Un phénomène identique survient chez des faux-jumeaux, qui ont donc des gènes différents, et qui ont partagé une circulation sanguine commune avant la naissance. Ils ne réagissent pas vis-à-vis des antigènes tissulaires de leur jumeau. Le système immunitaire peut donc apprendre à « tolérer » un antigène normalement étranger de la même façon que si c'était un composant du « soi ». L'état de « non-réponse » immunologique vis-à-vis d'un antigène est appelé **tolérance immunologique acquise**. On peut considérer la tolérance immunologique comme une « mémoire immunologique négative », l'exposition préalable à l'antigène entraînant une diminution de la réponse (au lieu d'une augmentation) vis-à-vis de l'antigène. Comme la mémoire immunologique, la tolérance immunologique est une réponse active qui demande une exposition préalable à l'antigène et qui est médiée par les lymphocytes.

Dans des circonstances particulières et non sans difficultés, on peut mettre en évidence une tolérance immunologique chez des animaux immunologiquement matures. La tolérance peut être induite par l'injection intraveineuse d'un antigène protéique soluble, soit à fortes doses soit à petites doses répétées. Elle peut aussi être induite par des traitements immunosuppresseurs (rayons X, immunosuppresseurs). Les cellules T et les cellules B peuvent être « tolérées » expérimentalement, mais la tolérance des cellules T est plus facile à obtenir et

correspond plus à la tolérance naturelle que l'on observe vis-à-vis des antigènes du « soi ».

Si la tolérance vis-à-vis du « soi » est supprimée, il peut en résulter une maladie auto-immune. Dans le **lupus erythémateux disséminé** (LED), par exemple, les patients produisent des anticorps vis-à-vis de leurs propres acides nucléiques ; et dans la **myasthénie grave**, ils produisent des anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine. Les deux maladies sont des maladies chroniques sévères. On pense que la **sclérose en plaque**, maladie caractérisée par la démyélinisation chronique du système nerveux central, est le résultat de la réactivité des cellules T vis-à-vis des protéines du « soi » associées à la myéline. Certains désordres auto-immuns sont souvent déclenchés par des infections microbiennes, ce qui suggère que les produits microbiens peuvent, d'une manière ou d'une autre, altérer les composants du « soi », ou moduler les processus qui normalement assurent la tolérance vis-à-vis du « soi ».

Les mécanismes précis de la tolérance immunologique ne sont pas connus. Il existe trois hypothèses majeures qui ont chacune des bases expérimentales.

1. Les clones de lymphocytes potentiellement réactifs vis-à-vis d'un antigène peuvent être éliminés. En ce qui concerne la lignée T, on pense qu'une **délétion clonale** survient dans le thymus durant la maturation des cellules T. De nombreuses cellules T nouvellement formées ne quittent pas le thymus car elles représentent les clones « interdits » qui réagissent contre le « soi ». L'importance bien connue de l'éducation thymique dans le développement du répertoire correspondant aux récepteurs des cellules T, ajoute foi à ce concept. La délétion clonale a aussi été observée avec les cellules B, mais moins souvent qu'avec les cellules T.

2. Certains clones spécifiques peuvent avoir reçu des signaux négatifs à travers leurs systèmes de récepteurs et, donc, être moins réactifs vis-à-vis de l'antigène. C'est le cas des lymphocytes B immatures. Cette inactivation fonctionnelle se nomme **anergie clonale**. Une inactivation fonctionnelle des cellules T a aussi été observée lorsque l'antigène est présenté par les cellules présentatrices de l'antigène, en l'absence d'un deuxième signal.

3. La réponse des clones lymphocytaires peut être activement inhibée par l'action de cellules T suppressives. Cependant le rôle précis de ces cellules T suppressives demeure controversé.

L'induction de la tolérance revêt une grande importance dans les transplantations d'organes, la réponse immune étant une barrière majeure à la survie du greffon. Aussi, si l'on veut intervenir de manière intelligente dans les mécanismes de contrôle des maladies causées par une trop grande réactivité immune (auto-immunité et hypersensibilité) ou par une réactivité trop faible (immunodéficiences et infections), il faut bien connaître ces mécanismes de régulation.

Le système immunitaire est analogue au système nerveux par de nombreux aspects. Les deux systèmes sont complexes, et tous deux sont composés d'un très grand nombre de cellules qui diffèrent par leur phénotype. Ces cellules interagissent positivement ou négativement, et ce réseau de cellules est réparti dans tout l'organisme pour assurer une surveillance et pour préserver son intégrité. Les deux systèmes sont impliqués dans les mécanismes de reconnaissance. Le système immunitaire a une très grande capacité de discrimination. Il peut distinguer des protéines qui ne diffèrent que par un acide aminé et peut percevoir des différences entre des isomères de produits chimiques simples. Les cellules du système immunitaire font preuve d'intelligence et de « moralité » en distinguant le bon (le « soi ») du mauvais (le « non-soi »), avec une mémoire persistant toute

la vie. Les deux systèmes sont basés sur une communication inter-cellulaire efficace par transmission synaptique de signaux chimiques. Cependant, contrairement au réseau compliqué du système nerveux, le système immunitaire utilise des interconnexions mobiles et transitoires entre différentes cellules capables de se renouveler.

LES BASES CELLULAIRES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Fonction des lymphocytes

Pour fournir des moyens de défenses solides et appropriés, la nature a imposé un partage du travail entre les lymphocytes. Les lymphocytes B, lorsqu'ils sont stimulés par des antigènes, et par certains produits des lymphocytes et des macrophages, prolifèrent et se différencient en plasmocytes dont la seule fonction est de synthétiser et de sécréter des anticorps. Chacune de ces usines à anticorps peut sécréter 2000 molécules/seconde. Ces cellules, parvenues à leur stade final de différenciation, sont tellement sollicitées par la synthèse et la sécrétion d'anticorps qu'elles sont incapables de se développer d'avantage et meurent après quelques jours. En général, la spécificité de l'anticorps secrété est identique à celle du récepteur antigénique présent à la surface de ces plasmocytes. Ainsi, les lymphocytes B, qui ont une spécificité précise, se multiplient-ils en formant des clones qui vont se différencier en plasmocytes. Chacun de ces groupes de cellules sont capables de sécréter de grandes quantités d'anticorps similaires, déjà spécialisés dans leur fonction. C'est donc un système admirablement conçu de manière à obtenir une réactivité accrue vis-à-vis du « non-soi ».

Contrairement aux cellules B, l'activation antigénique des lymphocytes T ne conduit pas à la production de formes sécrétées de récepteurs antigéniques. Les lymphocytes T différenciés s'expriment par des interactions directes cellule à cellule et par la sécrétion de cytokines. Il y a plusieurs catégories de cellules T qui se distinguent par leurs fonctions. Les **cellules T helper** ont un rôle facilitateur vis-à-vis des autres cellules ; elles aident les cellules B à fabriquer des anticorps, les cellules T à devenir cytotoxiques et les macrophages à tuer les germes. Les **cellules T cytotoxiques** reconnaissent et détruisent les cellules infectées par des pathogènes tels que des virus. **Les cellules T suppressives** modèrent l'activité des cellules B et des autres cellules T. Ainsi, la diversité fonctionnelle des lymphocytes T est-elle exprimée par différentes sous-classes de cellules.

Les lymphocytes sont tous morphologiquement similaires, mais peuvent être identifiés par des marqueurs de surface (Tableau 7.1). Ces marqueurs sont aussi connus sous le nom d'**antigènes de différenciation** car ils apparaissent à des étapes définies de la différenciation du lymphocyte. Les cellules T humaines matures expriment une protéine caractéristique appelée CD3. Les cellules T helper portent la protéine CD4. Les cellules T cytotoxiques (CTLs) et les cellules T suppressives expriment le marqueur CD8. Dans le sang périphérique, environ 45% des lymphocytes portent la protéine CD4 (CD4+) et 30%, la protéine CD8 (CD8+). (Les autres cellules sont des cellules « nulles » et des cellules B).Ces marqueurs peuvent être utilisés à des fins diagnostiques. Les patients atteints de SIDA, par exemple, ont un nombre de cellules CD4 bas, ce qui indique une immunodéficience.

Tableau 7.1. Marqueurs des lymphocytes T humains

Marqueur de surface		Distribution cellulaire
Nom du groupe	Nom du lymphocyte	
T3	CD3	Cellules T matures
T4	CD4	Cellules T helper/inductrices
T5	CD8	Cellules T cytotoxiques/suppressives

Développement des lymphocytes

On trouve les lymphocytes dans le sang, les tissus lymphoïdes, la lymphe et, en nombre moindre, dans les tissus de l'organisme, spécialement au niveau des sites d'inflammation. Le nombre total de lymphocytes chez l'homme est élevé (environ 2×10^{12}) et la masse totale du système immunitaire est comparable à celle du foie ou du cerveau. Comme d'autres cellules sanguines, les lymphocytes proviennent des cellules souches hémopoïétiques pluripotentes situées dans le foie foetal et la moelle osseuse des adultes. Le développement des lymphocytes se fait selon deux voies principales correspondant aux deux groupes majeurs, les lymphocytes B et T (Fig. 7.4)

Dans l'une des voies de synthèse, les cellules provenant des cellules souches migrent de la moelle osseuse vers le **thymus**. C'est dans cet **organe lymphoïde central ou primaire** qu'a lieu le développement des lymphocytes dérivés du thymus. A ce niveau, ils « apprennent » à exprimer des récepteurs pour les antigènes et à sélectionner certaines spécificités. Ce processus « d'éducation thymique » commence à être mieux compris. Les molécules produites par les cellules épithéliales du thymus et les macrophages jouent un rôle important à la fois dans la **sélection positive** et la **sélection négative** de thymocytes portant des récepteurs particuliers. Pendant le développement dans le thymus, il existe une expression ordonnée des marqueurs de surface tels que CD11, CD6, CD4 et CD8. Au moment où les cellules T quittent le thymus, elles expriment soit CD4 soit CD8, puis commencent à exprimer CD3. Elles sont alors fonctionnellement matures. A leur sortie du thymus, les lymphocytes se dirigent vers les **organes secondaires ou périphériques**, où les réponses aux antigènes étrangers se font et où la fonction des lymphocytes matures s'exprime. Les organes périphériques lymphoïdes incluent la rate, les ganglions lymphatiques, et le tissu lymphoïde

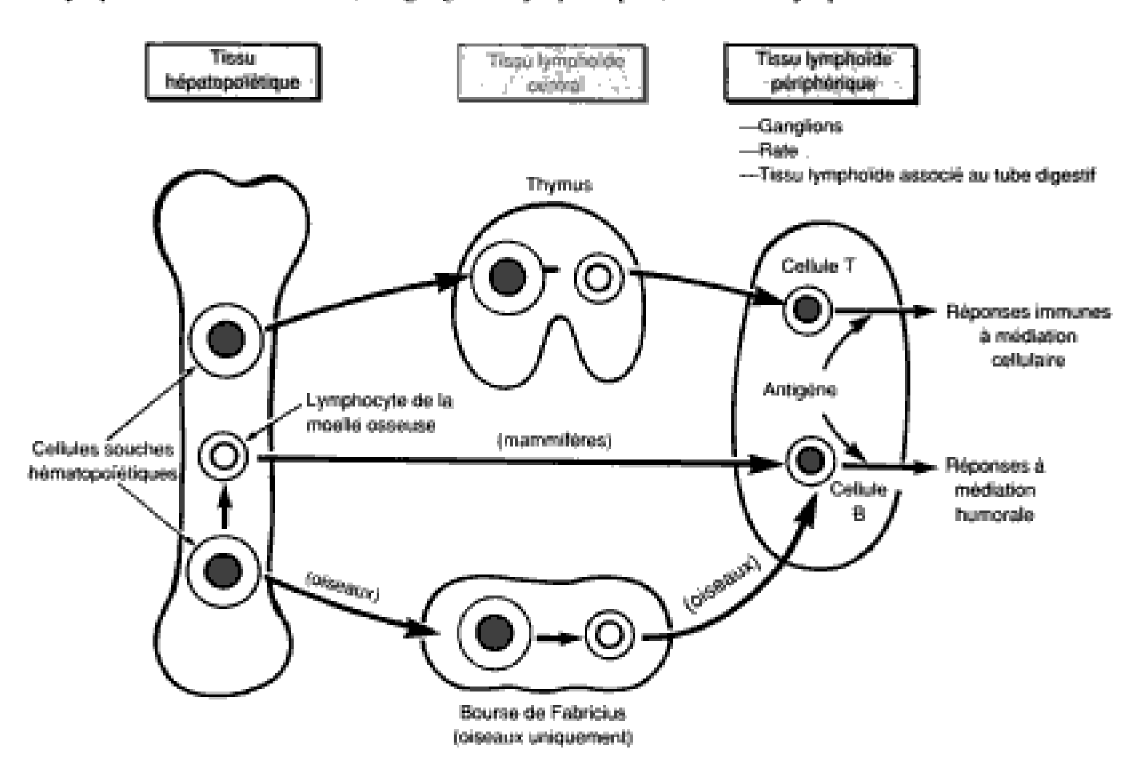


Figure 7.4. Développement des lymphocytes. Le développement des lymphocytes T et B survient dans les organes lymphoïdes primaires et la réponse à l'antigène a lieu dans le tissu lymphoïde périphérique. Les lymphocytes B et T ont des voies de développement différentes.

associé à l'intestin (plaques de Peyer, appendice, amygdales, et végétations).

Les cellules B sont appelées de cette façon car, chez les oiseaux, leur maturation a lieu dans un organe lymphoïde central, la bourse de Fabricius. Les mammifères n'ont pas de bourse de Fabricius ; le développement des cellules B se produit donc, probablement, dans le tissu hématopoïétique ou dans les organes lymphoïdes secondaires.

Alors que le développement des lymphocytes est dynamique et se poursuit tout au long de la vie des mammifères, l'importance des organes lymphoïdes primaires est plus facilement mise en évidence chez les jeunes animaux. En effet, l'ablation du thymus à la naissance empêche le développement des cellules T et entraîne une diminution importante des réponses immunitaires chez l'adulte. Cependant, si le thymus est enlevé chez des animaux adultes, il se produit peu ou pas de déficit de la réponse immune. Ceci car les lymphocytes vivent relativement longtemps et peut-être aussi parce que d'autres sites prennent le relais du thymus chez l'adulte.

Les voies de développement séparées des lymphocytes B et T chez l'homme, ont tout d'abord été mises en évidence dans certaines anomalies congénitales. Certains déficits immunitaires d'origine génétique, tels que le **syndrome de Di George**, entraînent une diminution sélective des lymphocytes T, alors que les patients atteint d'**agammaglobulinémie liée à l'X** (maladie de Bruton), ont une fonction T normale mais ne peuvent pas synthétiser d'anticorps.

Circulation des lymphocytes

Les lymphocytes veillent sur l'organisme à partir de organes lymphoïdes où ils sont basés. Une grande majorité de cellules T, ainsi que quelques cellules B, recirculent continuellement entre le sang et la lymphe. Ils quittent la circulation en traversant les cellules endothéliales spécialisées bordant les veinules, et ils pénètrent dans les tissus. Il existe, à la surface des lymphocytes, des molécules appelées « homing récepteurs » qui reconnaissent certaines structures (« addressins » - NdT) localisées sur les veinules endothéliales, et cette interaction facilite l'hébergement des lymphocytes au niveau des tissus. D'autres molécules de la famille des **intégrines** (ex : l'antigène-1 associé à la fonction leucocytaire, LFA-1) sont également impliquées dans la liaison aux veinules endothéliales qui est une liaison non spécifique d'organe. Après passage à travers les tissus et contact intime avec les antigènes, ces lymphocytes sont entraînés dans le flux liquidien et s'accumulent dans les vaisseaux lymphatiques qui sont reliés à une série de ganglions lymphatiques. De là, ils pénètrent progressivement dans des vaisseaux lymphatiques plus gros, et éventuellement, bouclent leur petit voyage en repassant dans la circulation sanguine par le canal thoracique. Cette recirculation favorise le contact des lymphocytes avec les antigènes et assure que l'information concernant une lésion localisée due à un antigène, soit diffusée à l'ensemble de l'organisme. Une réaction immunitaire systémique est alors déclenchée.

Le schéma de la circulation lymphatique et la structure des ganglions lymphatiques jouent un rôle important dans la réponse immune. Considérons un micro-organisme qui a pénétré les défenses de la peau et se retrouve dans les liquides extra-cellulaires des tissus, sous l'effet de la réponse inflammatoire, il est balayé par le flux de liquide contenu dans les extrémités « borgnes » des vaisseaux lymphatiques afférents. Ces vaisseaux sont présents dans presque tous les tissus (il existe des exceptions, notamment le système nerveux central et le placenta). La lymphe renferme un réseau de cellules lymphoïdes adhérantes qui ont la capacité de se lier aux micro-organismes et de les ingérer. Ces cellules sont regroupées sous le nom de **système réticulo-endothélial** (SRE), et comportent des macrophages et d'autres cellules portant différents noms en fonction de leurs caractéristiques et de leur localisation anatomique. Elles sont disposées en une sorte de filet parsemé de lymphocytes et constituent le site où l'antigène est

capturé. Le micro-organisme envahisseur est ainsi capturé par des cellules capables de le préparer et de le présenter sous forme d'antigène (Fig. 7.5) aux lymphocytes qui sont prêts à le saisir grâce à leurs récepteurs. A la suite de l'action filtrante des ganglions lymphatiques, la lymphe sortant du ganglion par le vaisseau lymphatique efférent et qui parvient dans le sang, est dépourvue de micro-organismes, en d'autres termes, elle est stérile. L'antigène capturé dans le ganglion lymphatique déclenche alors la réponse immune.

Coopération cellulaire et activation lymphocytaire

La plupart des réponses immunes nécessitent une coopération cellulaire entre les lymphocytes, les macrophages et d'autres cellules accessoires. Ces cellules « communiquent » entre elles par des interactions directes cellule à cellule et par l'intermédiaire de cytokines, comme l'illustre la Figure 7.7. La Figure 7.6 montre des images d'interactions entre lymphocytes et macrophages, en microscopie électronique.

Pour se différencier en cellules sécrétrices d'anticorps, les lymphocytes B doivent interagir avec les lymphocytes T et être stimulés par leurs cytokines, probablement selon les étapes suivantes :

1. Liaison des antigènes aux cellules B par l'intermédiaire de récepteurs (c'est-à-dire les immunoglobulines) ;
2. Préparation et présentation de l'antigène aux cellules T ; cela implique la protéolyse des antigènes protéiques dans des lysosomes et/ou dans des vésicules d'endocytose, et le transfert des fragments qui en résultent dans un site où ils peuvent être reconnus par les récepteurs des cellules T (Fig. 7.5) ;
3. Distribution directe de cytokines aux cellules B, à partir des cellules T, par contact cellule à cellule ; cette combinaison de signaux entraîne la prolifération des cellules B et leur différenciation en plasmocytes. Ainsi, en présentant les antigènes à leur surface, les cellules B obtiennent une aide efficace de la part des cellules T.

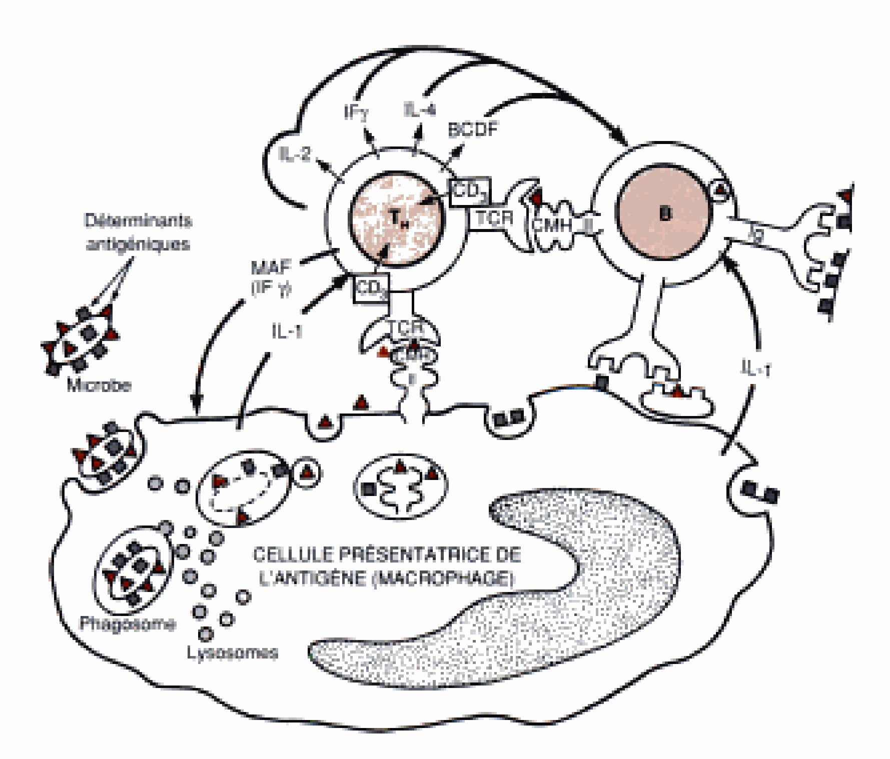


Figure 7.5. Interactions cellulaires. Sont représentées la préparation, la présentation et la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes. Les macrophages et les cellules B expriment tous deux les produits des gènes du CMH de classe II et peuvent présenter l'antigène aux cellules T helper. Les cellules T helper activées (T_H) produisent un lot de cytokines qui ont des effets puissants et variés sur les cellules du système immunitaire. A la suite de cela, il se produit une prolifération et une différenciation lymphocytaire intenses.

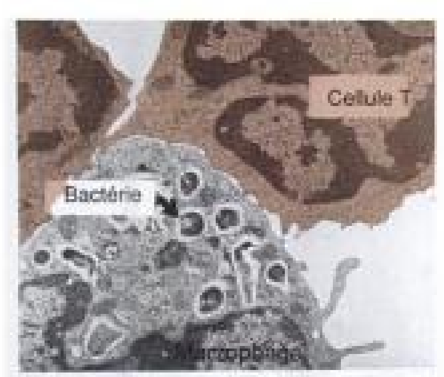




Figure 7.6. Photographie de l'interaction cellule T-macrophage en microscopie électronique. Sur ces images, les cellules T reconnaissent des antigènes bactériens à la surface de macrophages. L'image du haut est prise en microscopie électronique à transmission, alors que celle du bas est obtenue par balayage électronique. On peut noter la présence de bactéries dans les phagosomes des macrophages (image du haut) et l'interaction importante entre les membranes des lymphocytes T et des macrophages. Cette interaction est spécifique de l'antigène (c'est à dire qu'elle est médiée par les récepteurs des cellules T) et nécessite l'expression des produits des gènes du CMH de classe II par le macrophage. Cf. Fig. 7.5. pour une représentation schématique de ces interactions moléculaires. (Photographies de Ziegler, Cotran, et Unanue.)

Les macrophages contribuent aussi à l'activation des lymphocytes en élaborant l'interleukine-1 (IL-1) et en préparant et présentant les antigènes aux cellules T. Les lymphocytes T activés qui en résultent entrent en communication avec les cellules B et les macrophages, en libérant un certain nombre de cytokines, dont des facteurs de croissance tels que l'**interleukine-2** (IL-2) et l'**interleukine-4** (IL-4).

Toutes ces activités qui ont lieu dans les organes lymphoïdes secondaires, altèrent le schéma normal de la circulation des lymphocytes ainsi que la structure des ganglions lymphatiques. Après la capture de l'antigène, il y a une première période (environ 24 heures), pendant laquelle le flux des lymphocytes provenant du ganglion diminue, suivie d'une période d'augmentation de ce flux. Les vaisseaux se dilatent, le flux sanguin augmente, et les lymphocytes prolifèrent. Ces évènements provoquent l'augmentation de volume des ganglions. Les lymphocytes spécifiques d'un antigène donné se localisent au niveau des sites de la réponse immunitaire où l'antigène est capturé, c'est à dire les ganglions.

LES ANTIGENES

Toute molécule organique peut potentiellement se comporter comme un antigène. Ainsi, on a montré que les protéines, les polysaccharides, les lipides et les acides nucléiques (par ordre décroissant d'antigénicité), sont antigéniques dans certaines conditions. Les parties d'un antigène qui se lient avec les récepteurs des lymphocytes, sont appelées **déterminants antigéniques ou épitopes.** La taille d'un déterminant antigénique peut être de 10 acides aminés ou de 5 à 6 molécules de sucre. Etant donné que la plupart des antigènes sont de grosses molécules, ils peuvent avoir de nombreux épitopes et peuvent donc stimuler de nombreux clones différents. Une telle réponse est dite polyclonale. Lorsqu'un seul clone cellulaire est stimulé, situation qui ne survient que dans certaines circonstances particulières, la réponse est dite monoclonale. Les antigènes sont classés en fonction de la dépendance vis-à-vis du thymus, de la réponse anticorps qu'ils suscitent. Alors que toutes les réponses des cellules B sont augmentées par l'action des cellules T helper, certains antigènes peuvent stimuler la production d'anticorps sans intervention des cellules T. De tels antigènes, appelés **antigènes T-indépendants**, ont des épitopes qui se répètent de nombreuses fois, et/ou ont la capacité de provoquer la prolifération des cellules B. Beaucoup de ces antigènes sont associés aux enveloppes des bactéries ; c'est le cas des liposaccharides des bactéries Gram négatif et des polysaccharides capsulaires des pneumocoques. Cette stimulation directe des anticorps peut jouer un rôle important dans la réponse rapide à l'invasion bactérienne.

L'**antigénicité** est la capacité d'une molécule à interagir avec une molécule de reconnaissance immunitaire telle qu'un anticorps. L'**immunogénicité** est la capacité d'une molécule à déclencher une réponse immunitaire. C'est une définition qui dépend de plusieurs facteurs. En général, les grosses molécules portant de multiples déterminants antigéniques sont plus antigéniques que les substances de faible poids moléculaire. De très petits composés, appelés **haptènes**, peuvent stimuler la réponse immunitaire mais seulement quand ils sont couplés à une molécule plus grosse appelée **transporteur**. On peut citer comme exemples d'haptènes des sucres simples, des médicaments (ex : pénicilline), des chaînes latérales de produits chimiques (ex : groupes dinitrophényl). Interviennent également dans l'immunogénicité, la **dose** de l'antigène, la **voie** d'immunisation, et la présence d'**adjuvants**, agents augmentant la réponse immunitaire. D'un point de vue microbiologique, les micro-organismes vivants sont en général de meilleurs antigènes et font de meilleurs vaccins que les micro-organismes morts. Dans l'immunogénicité intervient encore, pour une grande part, le degré de différence entre la molécule antigène et une structure analogue appartenant au « soi ». En général, plus le degré de différence phylogénétique est élevé entre le « soi » et le « non-soi », plus la réponse immune est forte.

LES IMMUNOGLOBULINES

Structure et fonction

Le terme d'anticorps est habituellement utilisé pour des immunoglobulines qui ont la capacité de se lier spécifiquement à l'antigène. Les immunoglobulines jouent deux rôles et existent sous deux formes de structure différente ; elles peuvent se présenter sous forme de récepteurs membranaires à la surface des lymphocytes B au repos ou sous forme de produits de sécrétion des cellules plasmocytaires différenciées. Les anticorps peuvent se lier aux antigènes et médier alors plusieurs autres activités ou fonctions en interagissant avec les autres cellules ou molécules du système immun.

Les molécules d'anticorps appartiennent à plusieurs classes différentes même si elles ont des points communs. L'immunoglobuline G (IgG) est considérée comme le prototype des anticorps (Fig. 7.7). C'est une protéine en forme de Y, avec deux sites de liaison à l'antigène identiques au bout de chaque bras ; elle est dite **bivalente**. Sous l'action de la papaïne, enzyme protéolytique, la molécule d'anticorps est clivée en 2 fragments fonctionnellement distincts : le fragment Fc et le fragment Fab. Les deux bras clivés du Y représentent les fragments qui se lient à l'antigène et portent le nom de fragments Fab. La queue du Y est appelée fragment Fc car elle est facilement cristallisable. Le fragment Fc dirige d'importantes fonctions, différentes de la liaison à l'antigène. Ces fonctions **effectrices** incluent l'activation du complément et l'interaction avec des récepteurs spécifiques du Fc (Chapitre 6). Des classes d'anticorps différentes peuvent porter les mêmes sites de liaison à l'antigène (Fab), mais des fragments Fc assurant différentes fonctions.

Les multiples sites de liaison d'un anticorps lui permettent de former un réseau avec les molécules d'antigène solubles, pourvu que l'antigène ait au moins trois déterminants antigéniques. Lorsque ce complexe antigène-anticorps atteint une certaine taille, il précipite. On appelle cela l'**immunoprécipitation**. La liaison avec un antigène et les réactions qui permettent la formation de ce réseau sont favorisées par la flexibilité de la partie reliant les bras et la queue du Y, appelée **région charnière**. A l'intérieur du réseau antigène-anticorps, existe une grande variété de fragments Fc ayant des fonctions différentes. Il peuvent donc agir ensemble de façon multivalente, ce qui accroît leur pouvoir de liaison aux cellules ayant un récepteur pour le Fc ainsi qu'au facteur C1 du complément. L'immunoglobuline G (IgG) est formée de quatre chaînes polypeptidiques, deux chaînes **légères** (L) identiques (d'environ 220 acides aminés chacune) et deux

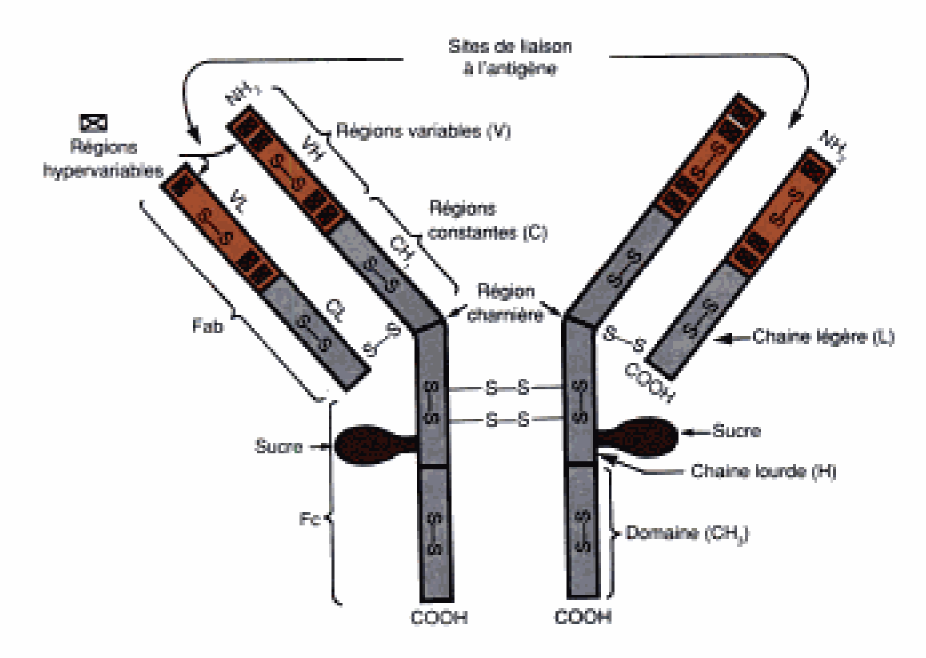


Figure 7.7. Structure des IgG. Les immunoglobulines G sont composées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Les extrémités N-terminales des chaînes lourdes et des chaînes légères forment les sites de liaison à l'antigène. Le fragment Fc est formé par les chaînes lourdes uniquement.

chaînes **lourdes** (H) identiques (d'environ 440 acides aminés chacune). Les chaînes sont reliées entre elles à la fois par des ponts disulfure covalents et par des liaisons non covalentes. Chaque site de liaison à l'antigène est formé d'une portion de chaîne lourde et d'une portion de chaîne légère. Le fragment Fc est composé des extrémités carboxy-terminales des deux chaînes lourdes.

Les chaînes lourdes comme les chaînes légères sont constituées de segments ou domaines qui se plient indépendamment pour former des unités fonctionnelles compactes. Chaque domaine, d'environ 110 acides aminés de long, renferme un pont disulfure intracaténaire et une structure caractéristique tridimensionnelle qui est le **site de liaison de l'anticorps**. Chaque domaine est un sandwich de trois ou quatre feuillets peptidiques β anti-parallèles.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines ou isotypes chez les mammifères. Les classes d'anticorps diffèrent par leurs structures et par leurs fonctions (Tableau 7.2). Elles sont basées sur les différences existant entre les chaînes lourdes. Les isotypes sont appelés **IgM, IgD, IgG, IgE et IgA**, et les chaînes lourdes sont désignées respectivement par les lettres grecques μ, δ, γ, et α. Il y a deux types différents de chaînes légères, λ et κ. Les chaînes lourdes déterminent l'unique activité biologique des différent isotypes. Un anticorps n'a qu'un type de chaînes lourdes et il peut avoir soit deux chaînes légères κ **soit** deux chaînes légères λ mais jamais une chaîne κ et une chaîne λ. Ceci garantit l'identité des deux sites qui lient l'antigène.

IgG

Les IgG constituent la classe d'immunoglobulines la plus importante dans le sang. Elles sont produites en quantité plus élevée dans la réponse secondaire que dans la réponse primaire. Les IgG peuvent activer le complément, se lier aux phagocytes par l'intermédiaire de leur fragment Fc, participer à la **cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps** (ADCC) qui fait intervenir les cellules tueuses (K) (cf. cellules « nulles » ci-dessous), et traverser la membrane placentaire pour protéger le nouveau-né. Il existe quatre classes principales d'IgG chez l'homme : IgG1, IgG2, IgG3, et IgG4. Elles diffèrent d'une part par leur capacité à activer le complément (les IgG4 sont incapables d'activer le

Tableau 7.2. Immunoglobulines humaines

Isotype	Structure	Concentration dans le sérum, mg/ml	Nombre de domaines de chaînes lourdes	Caractéristiques ou fonctions différentielles
IgM	Cellule B	1,5	5	Première à se former et à intervenir dans la réponse
IgD	Cellule B	0,03	5	Récepteur des cellules B
IgG		12,5	4	Opsonine, ADCC
IgE	Cellule mastocytaire ou basophile	0,00005	5	Réponse allergique
IgA	PS	0,05 3,5	4	Dans les sécrétions (GALT)

complément), d'autre part par leur capacité à se lier au récepteur Fc des macrophages (les IgG1 et les IgG3 en sont capables).

IgM

Les IgM sont les produits les plus importants de la réponse immune primaire et sont les anticorps prédominants de la réponse aux antigènes thymo-indépendants. Les IgM sécrétoires sont formées de cinq unités à quatre chaînes (2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes) et, par conséquent, elles portent 10 sites de liaison à l'antigène. Cette multivalence favorise leur capacité à se lier, alors que leurs fragments Fc en font des activateurs très efficaces du complément. Les IgM portent également une protéine supplémentaire appelée chaîne J (pour jonction) qui intervient dans le processus de polymérisation, à l'intérieur des plasmocytes. La grande taille des IgM (environ 970.000 daltons) les confine dans le sang de sorte qu'on ne les trouve pas en grande quantité dans les tissus.

L'**IgM membranaire** est un récepteur antigénique important à la surface des cellules B. C'est une protéine de membrane intégrale, ancrée par un groupement C-terminal hydrophobe. Contrairement à l'igM secrétée, et de même que l'IgG, l'IgM membranaire est une structure de quatre chaînes avec deux sites de liaison à l'antigène. Sa chaîne lourde est la première à être produite durant le cycle de développement des cellules B. Elle pourrait jouer un rôle important en tant que récepteur des signaux « tolérogènes » conduisant à l'anergie clonale et à la tolérance immunologique. L'IgM membranaire pourrait être exprimée de façon constitutive à la fois sur les cellules B au repos et sur les cellules B mémoire. Les plasmocytes, eux, n'expriment pas de forme membranaire des immunoglobulines.

IgD

L'igD est une autre immunoglobuline membranaire que l'on trouve de façon prédominante sur les cellules B au repos. C'est également une molécule à quatre chaînes comme l'IgG, mais avec une très longue région charnière. Sa très faible concentration dans le sang peut s'expliquer par sa sensibilité à la protéolyse au niveau de la région charnière et par la rareté des cellules plasmocytaires qui secrètent des IgD. Sa seule fonction semble être celle de récepteur pour l'antigène. Au cours de l'ontogénie des cellules B, l'IgD est exprimée après l'IgM. L'apparition de l'IgD rend la cellule B fonctionnellement mature ; une fois les IgD apparues, la cellule B peut-être facilement « tolérisée » lors du contact avec l'antigène.

IGA

L'IgA est présente dans les sécrétions séromuqueuses telles que le lait, les larmes, la salive, la transpiration, et les sécrétions pulmonaires et intestinales. De petites quantités d'IgA sont aussi retrouvées dans le sang. Dans les sécrétions, les molécules d'IgA consistent en deux copies de molécules ressemblant aux IgG, attachées de façon covalente par des ponts disulfure, et comportant une chaîne J. Elles sont également associées à une autre protéine appelée **pièce sécrétoire (PS)**, synthétisée par les cellules épithéliales. La pièce sécrétoire est une portion d'une protéine membranaire intégrale connue sous le nom de **récepteur poly Ig** qui joue un rôle clef dans le transport des IgA à travers les cellules épithéliales. La pièce sécrétoire, qui est attachée aux IgA sécrétées, agit aussi comme un stabilisateur et un protecteur contre l'activité protéolytique présente dans les sécrétions. Les IgA sont sécrétées à un taux très élevé dans le tissu lymphoïde de l'intestin, spécialement au niveau des plaques de Peyer. L'organisme produit des taux d'IgA équivalents ou supérieurs à ceux des autres classes d'immunoglobulines. Les IgA ne peuvent ni activer le complément, ni se lier convenablement aux récepteurs Fc, mais elles pourraient jouer un rôle important en empêchant l'attachement des germes pathogènes et l'invasion qui en résulterait ; elles constitueraient donc une sorte de ligne de défense stratégique superficielle.

IgE

Les IgE constituent la classe d'anticorps la moins représentée dans le sérum. Elles sont responsables des manifestations cliniques des allergies telles que le rhume des foins, l'asthme et l'urticaire. Leur fragment Fc se lie spécifiquement aux cellules basophiles. Les IgE liées à ces cellules servent alors de récepteurs pour l'antigène. La liaison de ces récepteurs avec l'antigène provoque la libération de différents agents biologiquement actifs. L'un d'eux, l'histamine, provoque de petites contractions musculaires et augmente la pérméabilité vasculaire. Ces effets peuvent avoir une fonction protectrice en augmentant l'afflux de cellules, d'anticorps, et de complément sur le site de l'inflammation. Les IgE jouent un rôle également important dans la réponse aux infections parasitaires (surtout dues à des vers) puisqu'on les retrouve en quantité élevée dans le sérum des patients atteints de ces infections. Les IgE participent à la destruction des parasites par les macrophages et les polynucléaires éosinophiles, grâce à un mécanisme à médiation cellulaire dépendant des anticorps. Macrophages et éosinophiles sont des cellules qui ont des récepteurs Fc de faible affinité, spécifiques des IgE. Ainsi, les IgE ont un rôle de défense contre les parasites, mais elles sont aussi responsables des phénomènes d'allergie.

La membrane et les immunoglobulines sécrétées

Excepté les IgD, toutes les immunoglobulines existent sous deux formes : une **forme membranaire** et une **forme sécrétée**. La forme membranaire a une portion C-terminale en plus sur la chaîne lourde qui a un rôle d'ancrage dans la membrane et, peut-être aussi, un rôle dans la transduction du signal. Par exemple, les cellules B mémoire qui sont « prêtes » à sécréter des IgG contiennent une forme membranaire d'IgG. Lors de l'activation par l'antigène, le « switch » entre la forme membranaire et la forme sécrétée s'opère par l'intermédiaire d'une altération de l'ARNm.

Bases structurales de la spécificité de la liaison avec l'antigène

Chaque classe d'anticorps contient des millions de molécules différentes, chacune d'elle portant une spécificité de liaison à un antigène et une séquence en acides aminés unique. Cette diversité est à l'origine de la variété des fonctions de chaque isotype, ainsi que de la multitude des sites spécifiques de liaison à l'antigène, requis pour un système de défense sophistiqué et mobile. Tout cela entraîne des problèmes génétiques énormes. La solution à ces problèmes fait appel à des mécanismes d'expression des gènes très particuliers. C'est ainsi que les immunoglobulines sont la première exception à la règle « un gène, une protéine ».

Chaque chaîne légère et chaque chaîne lourde contient deux régions principales, une région **variable** et une région **constante**. Elles ont été mises en évidence en comparant les séquences des acides aminés de différentes molécules d'immunoglobulines. Comme leur nom l'indique, les séquences des régions constantes sont similaires, alors que les séquences des régions variables diffèrent considérablement d'un anticorps à l'autre. Ces comparaisons ont été possibles grâce aux patients atteints de tumeurs des cellules B ou myélomes, qui synthétisent des quantités élevées d'une immunoglobuline unique. L'immunoglobuline qui s'accumule dans le sang de ces patients est appelée **protéine myélomateuse**. L'urine de ces patients contient souvent des chaînes légères d'immunoglobulines à l'état libre, que l'on appelle **protéines de Bence Jones** (NdT).

En ce qui concerne les chaînes légères, l'extrémité C-terminale des chaînes de même type (kappa ou lambda) a la même séquence, alors que l'extrémité N-terminale est différente. Pour les chaînes lourdes, une région variable de taille similaire (environ 110 acides aminés) est présente au niveau de l'extrémité N-terminale, alors que le reste de la molécule est à peu près constant. A l'intérieur

des régions variables, les différences sont cantonnées à trois régions des chaînes légères et quatre régions des chaînes lourdes. Ces régions, dont chacune comporte 4 à 12 acides aminés, sont appelées **régions hypervariables**. Grâce à des études de diffraction aux rayons X, on sait que les régions variables des chaînes légères et des chaînes lourdes sont pliées de telle sorte que les régions hypervariables forment une poche liant l'antigène qui peut s'adapter aux déterminants antigéniques ayant la dimension d'une molécule de cinq à six sucres, ou d'une molécule d'environ dix acides aminés. Ainsi, la partie N-terminale variable des chaînes légères et des chaînes lourdes forme le site de liaison à l'antigène. Leurs différences en acides aminés constituent les bases structurales de la diversité de la fonction de liaison à l'antigène.

L'interaction de l'antigène avec l'anticorps est une réaction bimoléculaire réversible. Contrairement aux réactions enzyme-substrat, aucun des agents de la réaction n'est altéré de façon permanente. La liaison de l'antigène au site de liaison est médiée par la somme de nombreuses forces non covalentes telles que des liaisons hydrophobes et des liaisons hydrogène, des forces de Van der Vaals et des interactions ioniques. Etant donné que ces forces sont efficaces à courtes distances, il se crée un ajustement étroit lorsque les surfaces sont complémentaires, c'est-à-dire si la taille et la forme de l'antigène s'adapte au site de liaison au niveau de l'anticorps. La qualité de l'ajustement est appelée **affinité**. Elle peut être déterminée expérimentalement en calculant la constante d'affinité de l'interaction antigène-anticorps. Alors que l'**avidité** de l'interaction antigène-anticorps, correspond à la force de liaison totale de l'ensemble des sites ; la multivalence des IgM, par exemple, augmente l'avidité.

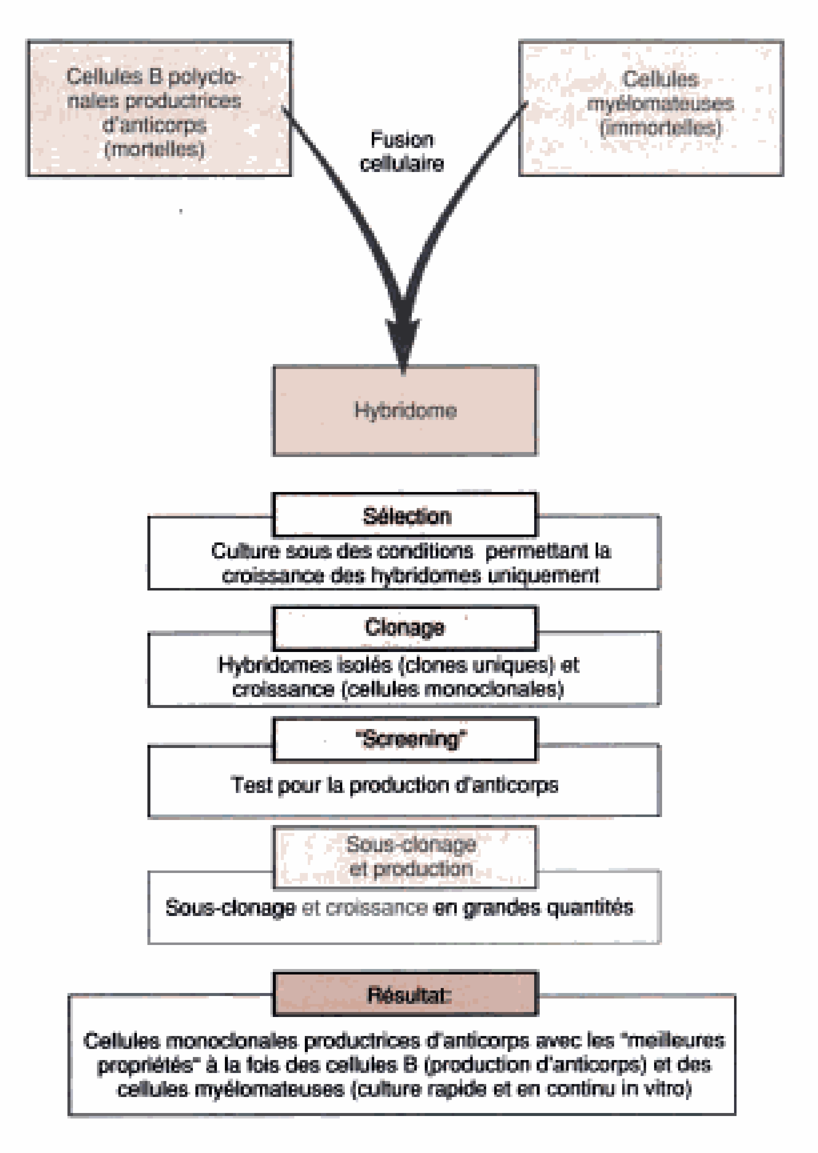
Spécificité des anticorps et dosage

On définit la spécificité comme la capacité des anticorps produits en réponse à un antigène, à réagir avec cet antigène et non avec d'autres. Les anticorps peuvent être très spécifiques. Ils peuvent distinguer des différences de l'ordre d'un atome entre des produits chimiques simples et des substitutions d'un seul acide aminé dans des protéines. Il existe cependant des exceptions et la spécificité peut être imparfaite, entraînant alors des réactions croisées. Par exemple, un anticorps dirigé contre un antigène X peut croiser avec un antigène Y, à cause de la présence d'une configuration moléculaire similaire sur les deux antigènes.

La spécificité peut être améliorée et les réactions croisées peuvent être minimisées en utilisant des **anticorps monoclonaux**. Par une procédure ingénieuse illustrée à la Figure 7.8, on peut générer des cellules sécrétant des molécules d'anticorps homogènes, ne portant qu'une seule sorte de site de liaison. Une cellule B sécrétrice d'anticorps est fusionnée avec une cellule myélomateuse pour donner une cellule hybride (appelée hybridome) portant les propriétés combinées des deux partenaires de fusion, c'est-à-dire la capacité de sécréter des anticorps spécifiques, et le pouvoir de se multiplier rapidement et de façon continue. L'utilisation, d'une part, de milieux de culture spéciaux permettant la croissance uniquement des cellules hybrides, et d'autre part, de méthodes d'isolement permettant l'obtention des hybridomes, a permis de synthétiser des cellules monoclonales productrices d'anticorps. Cette technique a révolutionné la biologie et la médecine en permettant la production de quantités illimitées d'anticorps homogènes, disponibles pour une grande variété d'applications.

Les méthodes qui permettent de détecter les anticorps et les antigènes sont nombreuses. Certaines d'entre elles reposent sur la capacité des anticorps à précipiter les antigènes, ce qui permet une visualisation ou une quantification -ex : l'immunoprécipitation quantitative, la double immunodiffusion ou méthode d'Ouchterlony, l'immunodiffusion radiale ou méthode de Mancini, l'immunoéléctrophorèse (IEP), etc. D'autres tests sont basés sur les interactions antigène-anticorps qui sont détectées en couplant l'anticorps ou l'antigène avec un traceur radioactif (radioimmunoassay ou RIA), un enzyme (enzyme-linked

Figure 7.8. Production d'anticorps monoclonaux. Succession des étapes de la préparation des anticorps monoclonaux.



immunosorbent assay ou ELISA), ou un composé fluorescent (immunofluorescence ou fluorescence immunoassays ou FIA). Ces techniques sont décrites au Chapitre 55. Certaines techniques utilisent la capacité des anticorps à se lier et à agglutiner des cellules portant l'antigène (on parle d'hémagglutination quand ces cellules sont des hématies). Il existe aussi des techniques basées sur la capacité des anticorps à activer le complément quand il se lie à l'antigène (réaction de fixation du complément).

Evolution de la superfamille des immunoglobulines

Comme nous l'avons vu précédemment, les chaînes lourdes et légères sont constituées de domaines homologues, chaque domaine ayant une structure tridimensionnelle caractéristique. L'homologie qui existe entre les domaines suggère que les chaînes d'immunoglobuline sont apparues dans l'évolution par une série de duplications de l'unité de base de 110 acides aminés. Il est maintenant clair que le site anticorps est une unité structurale fondamentale qui définit une famille entière de protéines homologues, appelée **superfamille des immunoglobulines** (Fig. 7.9). Les membres de la famille incluent les immunoglobulines, les récepteurs des cellules T, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et d'autres protéines de surface des lymphocytes telles que CD4, et CD8. Des données récentes font état de l'existence de plus de 20 membres de cette famille, appartenant au système immunitaire et au système nerveux. De nouveaux membres de cette famille seront sûrement détectés dans l'avenir.

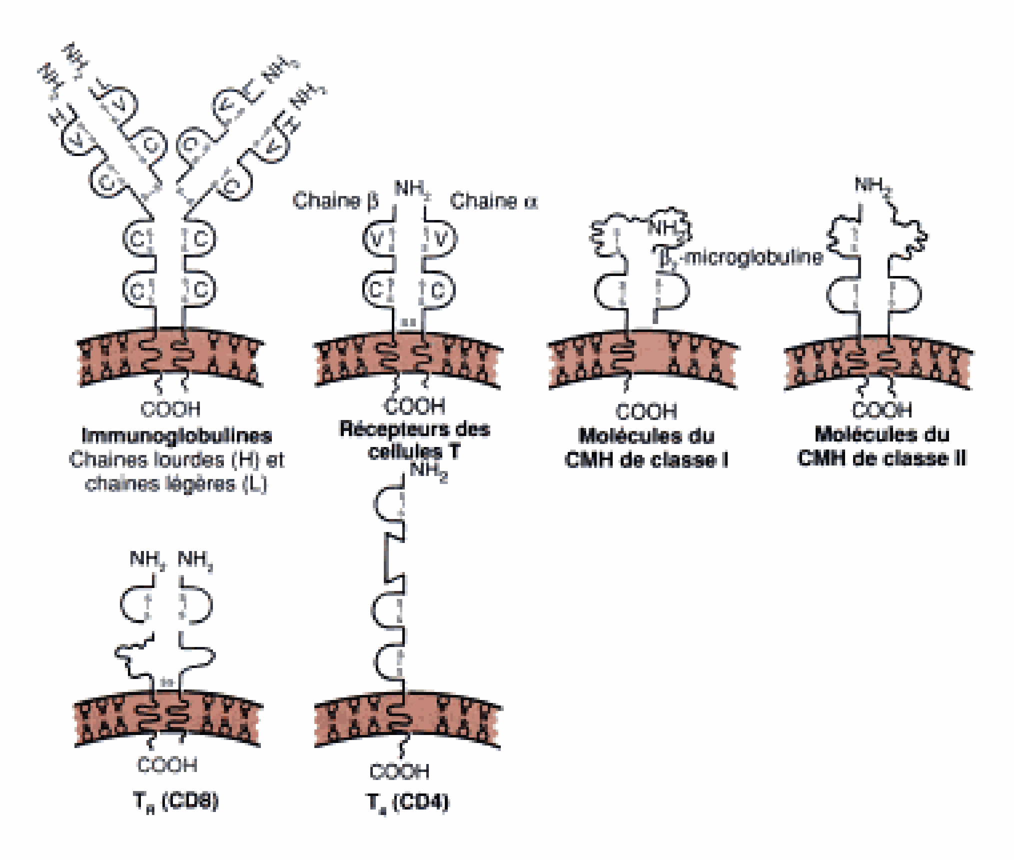


Figure 7.9. La superfamille des immunoglobulines. Sont schématisés quelques-uns des membres de la superfamille des immunoglobulines. Les immunoglobulines, la β_2-microglobuline, et les molécules de classe I du CMH ont été étudiées par diffraction aux rayons X; on connait leur structure tridimensionnelle. On a pu extrapoler la structure d'autres molécules à partir de la séquence en acides aminés déduite des séquences nucléotidiques de gènes clonés. Les unités homologues (ou domaines) sont représentées par des boucles formées par les ponts disulfure intracaténaires. Ces boucles sont des domaines globulaires, chacun d'eux étant formé d'un feuillet polypeptidique β. Les boucles irrégulières représentent des défauts de cette configuration.

Il est probable que la superfamille des immunoglobulines ait évolué vers une fonction commune à tous ses membres. Le rôle des domaines des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines est d'interagir pour stabiliser la molécule d'immunoglobuline, et pour former le site de liaison à l'antigène. De la même façon, la superfamille a dû évoluer de façon à ce que les interactions entre les membres de la famille se fassent avec une affinité significative, comme nous le verrons par la suite.

Mise en place de la diversité des anticorps

L'un des défis les plus importants du système immunitaire est de fournir des millions, voire des milliards d'anticorps spécifiques de n'importe quel déterminant antigénique. Le problème qui se pose, est de pouvoir le faire sans avoir recours à une quantité énorme de matériel génétique.

Les immunoglobulines sont produites à partir de trois groupes de gènes similaires situés sur des chromosomes séparés, correspondant aux chaînes légères κ, aux chaînes légères λ, et aux chaînes lourdes. Chaque groupe contient de nombreux gènes des régions variables (et des subdivisions des segments des gènes variables), localisés en amont des gènes des régions constantes. Pendant le développement des cellules B, les gènes variables sont **transloqués** vers une position plus proche d'un gène constant bien précis. De cette façon, les chaînes (composées de régions constantes et de régions variables) peuvent être transcrites

et traduites. La première translocation qui survient dans le développement des cellules B déplace un segment de gène particulier de la région variable, à proximité d'un gène μ constant, ce qui conduit à l'expression des chaînes lourdes des IgM. D'autres translocations surviennent pendant cette différenciation, de sorte qu'un gène variable se rapproche d'autres gènes constants des chaînes lourdes, ce qui permet l'expression de nouveaux isotypes d'anticorps (Fig. 7.10). Ce phénomène est appelé **commutation de classe**. Ces évènements surviennent selon un procédé appelé **recombinaison spécifique de site**, qui dépend de séquences de recombinaison spécifiques entourant chaque segment de gènes. Ces translocations expliquent le fait que différentes classes d'anticorps peuvent avoir la même spécificité de liaison à l'antigène.

Les gènes des régions variables sont en fait constitués de deux ou trois **segments de gènes** variables séparés. Un segment d'ADN est défini comme un ensemble de gènes voisins qui sont traduits, pour donner une partie du polypeptide mature. Deux segments codent pour la région variable de chaque chaîne légère, ils sont désignés par la lettre V pour variable et J pour jonction. Trois segments sont impliqués pour les chaînes lourdes : les segments V, D (diversité), et J (Fig. 7.10 et 7.11). Au cours de l'assemblage d'un gène complet de la région variable, les segments sont rapprochés pour permettre la transcription. Parce qu'il existe différents segments V, J, et D, de nombreuses combinaisons uniques peuvent être créées par recombinaison somatique, augmentant de cette façon la diversité des anticorps. Par exemple, chez la souris, les gènes variables des chaînes lourdes sont formées d'environ 200 segments V, 10 segments D, et 4 segments J. Une combinaison au hasard pourrait produire 8000 (200 x 10 x 4) chaînes lourdes variables, toutes uniques. De la même façon, si les 200 segments de gènes des chaînes légères kappa variables devaient se recombiner avec les 4 segments J, environ 800 gènes variables, tous uniques, seraient créés. Aussi, parce que le site liant l'antigène est

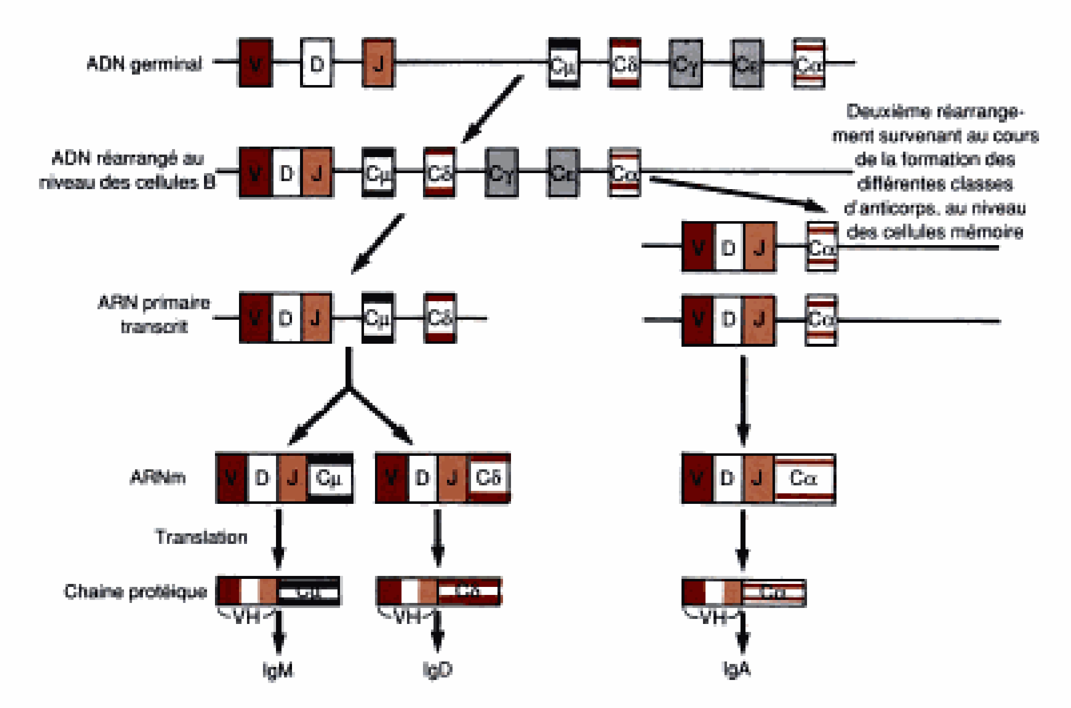


Figure 7.10. Organisation et expression des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines. La figure représente les réarrangements de gènes survenant au cours du développement des cellules B et la réponse à l'antigène. Les segments d'ADN codant pour des portions individuelles de la protéine mature sont transportés séparément dans l'ADN natif . Ces segments de gènes doivent subir un réarrangement comme indiqué sur la figure, pour pouvoir être exprimés. La jonction d'un gène variable donné à différents gènes de régions constantes permet la production de différents isotypes (classes) d'anticorps ayant des caractéristiques identiques de liaison à l'antigène. Les gènes ne sont pas représentés à l'échelle et de nombreux détails ont été omis.

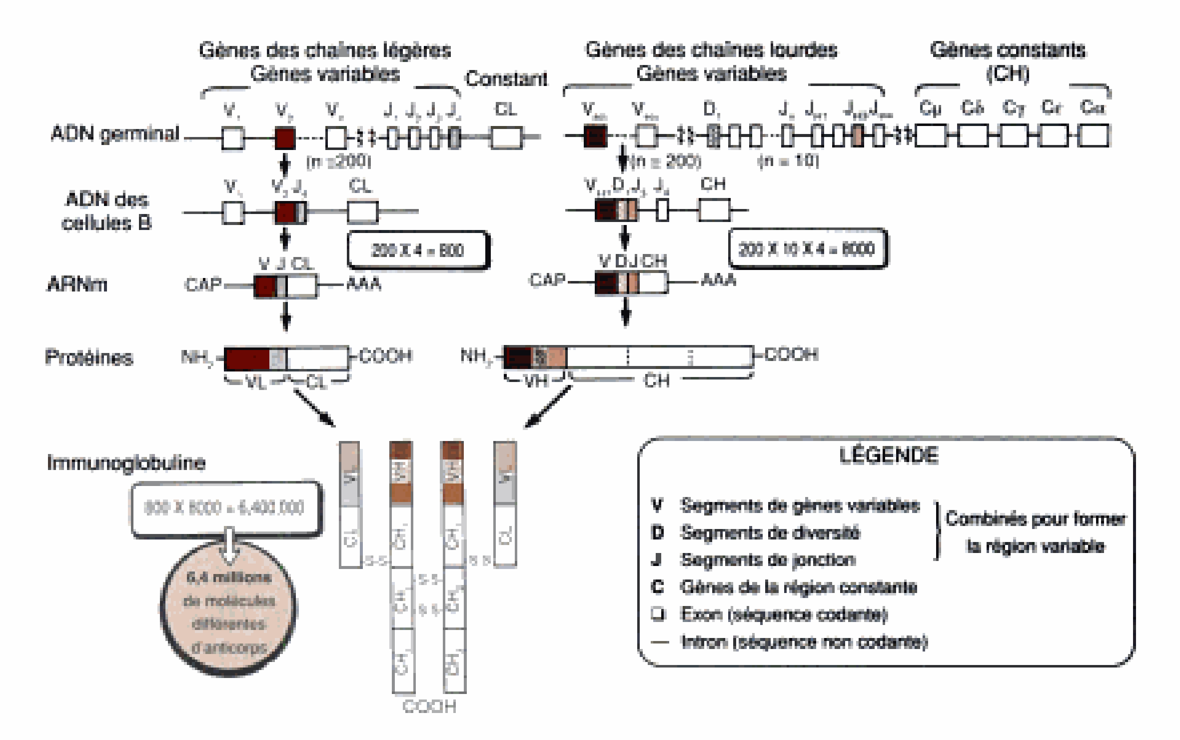


Figure 7.11. Origine de la diversité des anticorps. Cette figure illustre le mécanisme par lequel sont créées de nombreuses molécules d'immunoglobulines ayant une spécificité unique. On a calculé le nombre de régions variables et de sites de combinaison à l'antigène créés à chaque étape. Par exemple, avec les chaînes lourdes, les 200 segments V peuvent se combiner avec n'importe quel des 10 segments D et des 4 segments J pour créer 8000 régions variables différentes. Le nombre de segments V, D et J présents, est, dans certains cas, une estimation minimale et le nombre effectif de segments varie selon les espèces. Le mécanisme de la diversité des récepteurs des cellules T est identique à celui des anticorps (non représenté).

généré à la fois par les chaînes lourdes et les chaînes légères, l'association au hasard des chaînes H et L pourrait donner environ 6,4 millions (8000 x 800 = 6.400.000) de molécules d'anticorps différentes.

Un facteur de diversité supplémentaire peut être apporté par l'imprécision existant dans le découpage et l'association des segments V, D, et J ; on appelle cela la **variabilité recombinatoire.** Il peut aussi exister des points de mutations au niveau ou autour des gènes des régions V. C'est ce que l'on appelle une **mutation somatique**. Ces mécanismes augmentent probablement la diversité des anticorps d'un facteur allant de 10 à 100. Les mutations somatiques peuvent jouer un rôle important dans la production des anticorps au cours des réponses antigéniques secondaires. Elles peuvent servir à perfectionner l'affinité d'un anticorps particulier. De plus, elles peuvent refléter les tentatives du système immunitaire pour anticiper les variations au niveau des antigènes. Par exemple, les gènes d'un micro-organisme envahisseur sont sujets à des mutations qui peuvent transformer ses antigènes de manière à ce qu'il ne soit pas reconnu par un anticorps donné, ce qui lui permet d'échapper à la réponse immune. Les gènes des anticorps peuvent aussi « jouer à ce jeu » et miser sur le fait que les mutations somatiques survenues dans leurs gènes variables, produisent des changements au niveau du site de liaison, changements qui sont complémentaires des changements éventuellement survenus au niveau de l'antigène, leur permettant ainsi, de reconnaître l'antigène, et entraînant la destruction du micro-organisme envahisseur.

Ainsi, la recombinaison somatique des segments, la variabilité recombinatoire, les mutations somatiques, et la recombinaison des chaînes légères et des chaînes lourdes concourrent à augmenter la diversité des anticorps pour aboutir à un total de 10^8 molécules différentes d'anticorps. Cet immense répertoire est apparem-

ment suffisant pour faire face à l'univers antigénique. Mais cela ne représente que la moitié des mécanismes de la réponse immunitaire. L'autre partie est constituée par les lymphocytes T, qui peuvent, par des mécanismes similaires, créer un répertoire de plus de 10 millions de molécules se liant à l'antigène.

LES LYMPHOCYTES T ET L'IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

Les réactions à médiation cellulaire sont celles médiées par les lymphocytes T dérivés du thymus. Les lymphocytes T peuvent reconnaître spécifiquement des structures très diverses et réagir vis-à-vis d'elles, de la même façon que les lymphocytes B et les anticorps. Les deux types de lymphocytes répondent à l'antigène et peuvent médier des réponses mémoire par sélection clonale. Cependant, les cellules T diffèrent des cellules B par plusieurs aspects importants, du point de vue de leur fonction et de la présentation de l'antigène. **Premièrement**, il existe plusieurs catégories de cellules T fonctionnellement distinctes : des cellules cytotoxiques, des cellules inductrices ou helper, et des cellules suppressives. **Deuxièmement**, les cellules T reconnaissent l'antigène lorsqu'il est associé à des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Nous en dirons plus sur les protéines codées par le CMH dans la suite de ce chapitre. En général, les cellules T cytotoxiques « voient » l'antigène en association avec les molécules de classe I du CMH, alors que les cellules T helper reconnaissent la configuration moléculaire formée par l'association physique de l'antigène modifié et des molécules de classe II du CMH. **Troisièmement**, les voies de développement sont différentes ; les cellules T dépendent du thymus pour leur différenciation et leur sélection. **Quatrièmement**, un certain nombre de molécules accessoires des lymphocytes, qui jouent un rôle dans l'activation des cellules T, ne sont pas exprimées par les cellules B. **Cinquièmement**, le récepteur pour l'antigène utilisé par les cellules T ressemble à une immunoglobuline, mais en diffère d'un point de vue structural et génétique. En général, ce récepteur des cellules T n'est pas conçu pour être un produit de sécrétion comme les anticorps.

Le récepteur des cellules T

Les cellules T reconnaissent l'antigène et y répondent en utilisant des glycoprotéines de membrane intégrales, les **récepteurs des cellules T** (TCR) ; il existe deux types de TCR. Le récepteur le plus complètement caractérisé est un hétérodimère de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure, désignées par les lettres α et β et ayant chacune un poids moléculaire d'environ 40 à 50 kilodaltons. L'autre récepteur a deux chaînes similaires, γ et δ. Chaque chaîne contient des régions variables N-terminales uniques, spécifiques de certains clones particuliers de cellules T, et des régions constantes C-terminales communes à toutes les cellules T. Cette structure de base a été mise en évidence sur les cellules T helper et sur les cellules T cytotoxiques. On n'a pas identifié de récepteur(s) pour l'antigène sur les cellules T suppressives.

Le récepteur des cellules T a une structure homologue aux immunoglobulines, au niveau des domaines, ce qui le place dans la superfamille des immunoglobulines (Fig. 7.9). Comme les immunoglobulines, les récepteurs des cellules T sont construits par recombinaison somatique de gènes transportés séparément dans le génome. Par exemple, les gènes des chaînes α contiennent une seule région constante, et environ 50 segments J et 75 segments V. En amont des gènes de la région constante β, il y a environ 12 segments J, 2 segments D, et 25 segments V. Avec les deux chaînes, la variabilité recombinatoire augmente le répertoire, mais les mutations somatiques ne semblent pas jouer un rôle dans cette diversité. A l'image de la diversité créée dans la construction d'un gène d'immunoglobuline, de nombreuses chaînes différentes α, β, γ, et δ, toutes uniques, peuvent être construites par des combinaisons au hasard de segments V, J, et D. Les associations combinées de différentes chaînes créent un très large répertoire

de récepteurs T. Il est intéressant de noter qu'il existe beaucoup plus de variabilité recombinatoire dans les gènes TCR que dans les gènes des immunoglobulines et que le répertoire des TCR peut être encore plus vaste que celui des anticorps. Il est donc suffisamment grand pour faire face à l'univers antigénique.

Comment la stimulation de ces récepteurs se transforme-t-elle en l'expression d'une fonction ? Nous savons que d'autres protéines de la membrane des cellules T sont impliquées dans des rôles accessoires assez mal définis mais néanmoins réels. Le **complexe CD3** est un groupe de cinq protéines majeures liées de façon non covalente au récepteur des cellules T. Leur présence est indispensable pour que les cellules T puissent assurer convenablement leur fonction, mais ce complexe ne se lie pas directement à l'antigène. Il semble être impliqué dans la transmission des signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant une activation de cette même cellule.

Les sous-populations fonctionnelles des cellules T

Les lymphocytes T sont divisées en trois groupes fonctionnels principaux : les cellules T cytotoxiques, les cellules T helper ou inductrices, et les cellules T suppressives. Les deux dernières sont aussi connues en tant que cellules T régulatrices étant donné qu'elles modulent l'activité des autres cellules.

LES CELLULES T CYTOTOXIQUES

Les **lymphocytes T cytotoxiques** peuvent reconnaître spécifiquement les cellules portant l'antigène et les détruire. Ils nous défendent contre certaines maladies virales (et probablement contre les maladies bactériennes causées par des pathogènes intra-cellulaires) en réagissant avec les antigènes exprimés à la surface des cellules infectées. L'inhibition de la réplication virale résulte d'une part de leur capacité à reconnaître des taux très faibles d'antigène et d'autre part de leur capacité à tuer ces cellules cibles avant la production des virions. Une interaction intime entre la cellule effectrice et la cellule cible est nécessaire pour qu'il y ait destruction. Cette adhésion cellulaire est favorisée, d'une manière mal définie, par les molécules **associées à la fonction des lymphocytes**, telles que LFA-1. A la suite de la liaison à la cellule cible, la molécule de CD8 et le complexe CD3 vont jouer un rôle dans l'expression de la fonction lytique.

Le mécanisme de destruction est incertain, mais l'hypothèse la plus séduisante est appelée **modèle de l'exocytose de granules**. On a la preuve que les granules intra-cellulaires de la cellule T sécrétent sur la membrane de la cellule cible, une protéine appelée **cytolysine granulaire** ou **perforine**. Cette protéine forme alors des structures en forme de canaux, analogues au MAC du complément, et qui sont à l'origine d'un changement de perméabilité dans la cellule cible et d'une éventuelle lyse osmotique. Les **lymphocytes T cytotoxiques** pourraient également induire une activité nucléasique dans la cellule cible de sorte que les ADN cellulaires et viraux soient, les uns comme les autres, endommagés. La cellule effectrice T, par contre, n'est pas endommagée dans ce processus et elle peut tuer de multiples cellules cible.

LES CELLULES T HELPER

Les **lymphocytes T helper ou inducteurs** sont essentiels à la prolifération et à la différenciation optimale des cellules B et des précurseurs des cellules T cytotoxiques. Ils ont aussi un rôle important dans l'augmentation de la capacité des macrophages à ingérer et détruire les microbes pathogènes ainsi que les cellules tumorales. Ils présentent à leur surface des marqueurs caractéristiques dont CD3 et CD4. CD3 est impliqué dans la transduction du signal. CD4 stabilise les interactions cellulaires en se liant à certaines parties des molécules de classe II du CMH, présentes sur les cellules B et les macrophages.

Lorsqu'elles sont activées, les cellules T helper libèrent toute une variété de cytokines. Il s'agit de diverses interleukines (IL), telles que IL2 qui stimule les

lymphocytes, ou de facteurs activateurs des macrophages (MAF) tels que l'interféron γ. Les propriétés de quelques cytokines sont résumées dans le Tableau 7.3. Il existe trop de cytokines pour les énumérer toutes (les interleukines, déjà, sont au nombre de 12).

A cause de cette fonction sécrétoire, la plupart, sinon toutes les activités des cellules T helper peuvent être multipliées par deux grâce à un mélange approprié de cytokines actives. Le contact physique direct cellule à cellule est le moyen le plus efficace pour que les cytokines produites par les cellules T helper soient délivrées aux cellules B et aux macrophages. Cette interaction se produit lorsque l'antigène est présenté, par les cellules B, aux cellules T helper ; ces dernières vont ainsi entrer en contact avec l'antigène, à la surface des cellules B. Les macrophages, quant à eux, sont activés par l'interféron γ produit par les cellules T helper ; et cette activation est favorisée lorsqu'ils présentent l'antigène aux lymphocytes T.

LES CELLULES T SUPPRESSIVES

Les **cellules T suppressives** modulent la réponse des cellules B ou bien celle d'autres cellules T, vis-à-vis des antigènes. Ce sont les cellules T régulatrices dont le mécanisme d'action est le moins connu. Une chose est certaine, c'est qu'elles régulent les réponses aux antigènes de façon spécifique. Elle n'utilisent pas le même récepteur pour l'antigène que les cellules T helper ou les cellules T cytotoxiques. La confusion habituelle concernant les cellules T suppressives ne sera dissipée que lorsque leurs récepteurs pour l'antigène seront identifiés et caractérisés, et quand on aura élucidé le mécanisme de leur fonction au sein des interactions cellulaires.

Les cellules nulles ou la « troisième population cellulaire »

En plus des lymphocytes B et T, il existe d'autres cellules ayant des fonctions importantes. Comme leur nom l'indique, ces cellules sont dépourvues de marqueurs de surface détectables et elles ne possèdent ni les fonctions des macrophages, ni celles des cellules B et des lymphocytes T. Leur origine étant inconnue, elles sont généralement considérées comme proches des lymphocytes. Ce groupe inclut deux types de cellules, les « **natural killer** » (**NK**) et les **cellules killer** (**K**),

Tableau 7.3. Cytokines

Nom	Sources cellulaire majeure	Activités majeures
Interleukine-1 (IL1)	Macrophages, autres	Co-stimulation de nombreuses cellules (cellules T), augmente la température du corps
Interleukine-2 (IL2)	Cellules T	Provoque la prolifération des cellules T et B activées
Interleukine-4 (IL4)	Cellules T ($CD4^+$)	Favorise la croissance des cellules B et T, favorise l'expression des IgE sur le lymphocyte B mature
Interféron γ	Cellules T, cellules NK	Active les macrophages, favorise l'expression du CMH et la différenciation des cellules B
Facteur de nécrose tumorale (TNF)	Macrophages	Provoque la mort de certaines cellules, favorise la croissance et la différenciation, forme des déchets
Lymphotoxine	Cellules T	Identique au TNF, activation des polynucléaires neutrophiles et des cellules endothéliales
Facteur stimulant les colonies (CSF)	Cellules T, macrophages, autres	Croissance et différenciation des cellules hématopoïétiques

responsables de la **cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps** (ADCC). Les cellules NK peuvent détruire efficacement et de manière sélective, certains types de cellules envahies par des tumeurs ou des virus, mais avec une spécificité différente de celle des lymphocytes T cytotoxiques. Bien que les cellules NK n'aient pas besoin du thymus pour leur développement, il semble qu'elles puissent quand même faire partie de la lignée des cellules T. Elles ont d'importantes granules cytoplasmiques et sont appelées **grands lymphocytes granulaires (LGL)**. Ces granules contiennent une protéine qui porte différents noms : cytolysine, perforine, ou facteur cytotoxique des cellules NK. L'exocytose de granules, décrite aussi chez les cellules T cytotoxiques, est le mécanisme le plus probable de destruction par les cellules NK et par les cellules K.

Les cellules K expriment des récepteurs Fc de haute affinité qui servent à reconnaître et détruire les cellules recouvertes d'anticorps. Les anticorps responsables de la spécificité de l'activité cytotoxique sont en majorité des IgG. Les cellules K peuvent tuer certaines bactéries et détruire des cellules de mammifères. Cellules K et cellules NK appartiennent à la même population de cellules, ou bien à des sous-populations qui se chevauchent largement. L'activité des deux types de cellules est augmentée en réponse à l'action de cytokines telles que l'interféron γ ; elles peuvent aussi proliférer en réponse à l'IL2. Les cellules NK elles-mêmes peuvent produire des cytokines (l'interféron γ, l'IL1 et l'IL2).

Les cellules NK et les cellules K ne sont pas classables dans les catégories cellulaires standard. Peut-être sont-elles des « cellules à tout faire » ayant à la fois quelques propriétés des lymphocytes et quelques propriétés des macrophages.

Les macrophages

Cet exposé sur l'immunité à médiation cellulaire ne serait pas complet si on ne parlait pas des phagocytes mononucléés et des macrophages. Les macrophages se développent à partir des cellules souches myéloïdes de la moelle osseuse. Les promonocytes de la moelle osseuse sont capables de proliférer de façon importante (stimulés par le facteur de stimulation des colonies, CSF-1). Ils pénètrent ensuite dans le sang, où ils prennent le nom de **monocytes**. Après plusieurs jours, ils colonisent plusieurs tissus où ils sont considérées comme des macrophages matures. Ils ont plusieurs noms et plusieurs fonctions spécialisées selon leur localisation anatomique : dans le poumon, on les appelle macrophages alvéolaires ; dans le cerveau, cellules de la microglie ; dans le foie, cellules de Küpffer ; et dans la peau, cellules de Langherans. (Certains pensent que les cellules de Langherans sont distinctes des macrophages du fait qu'elles n'ont pas la capacité de phagocyter rapidement).

En général, les macrophages matures ont une capacité de prolifération limitée. Ainsi, l'augmentation du nombre de monocytes dans le sang (monocytose) ou au niveau des sites inflammatoires n'est pas due à une prolifération locale, mais plutôt à un afflux plus important de cellules en provenance de la moelle. Les macrophages se distinguent des lymphocytes par leur fonction, leur morphologie, et leur marqueurs de surface. Contrairement aux lymphocytes, les macrophages ont des noyaux en forme de fer à cheval, des granules cytoplasmiques en grand nombre, et la capacité d'ingérer des particules et d'adhérer aux surfaces. Alors que les macrophages jouent un rôle important dans les réactions de défense constitutives, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 6, leur rôle le plus important pourrait être lié à leur relation de symbiose avec les lymphocytes. Les macrophages aident les lymphocytes en préparant et en présentant l'antigène ainsi qu'en synthétisant des molécules telles que l'IL1. En retour, les lymphocytes aident les macrophages à fabriquer des cytokines.

L'une des cytokines les mieux étudiées est l'interféron γ, qui appartient au groupe de cytokines connues sous le nom de **facteurs activant les macrophages** (MAF). Cette cytokine augmente diverses fonctions du macrophage, telles que la présentation de l'antigène, les fonctions de phagocytose faisant intervenir le

facteur du complément C3b et le fragment Fc des anticorps, la destruction des germes pathogènes intra-cellulaires et des cellules tumorales extra-cellulaires.

Les macrophages possèdent probablement plusieurs mécanismes pour exprimer leurs fonctions tueuses vis-à-vis des cellules. En plus de ceux discutés dans le Chapitre 6, les macrophages activés sécrètent le **facteur nécrotique tumoral** (TNF). Il a plusieurs activités biologiques, dont la destruction des tumeurs et une action antivirale. Les macrophages libèrent aussi d'autres substances antivirales, les interférons α et β. L'expression de la cytotoxicité médiée par les macrophages est fortement modulée par un certain nombre de produits bactériens tels que le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram négatif (Chapitre 3 et 9). Ce dernier augmente de façon importante l'activité cytolytique des macrophages et stimule aussi d'autres mécanismes de défense.

La croissance et la différenciation des macrophages provenant des cellules souches de la moelle osseuse est médiée par les **facteurs stimulant les colonies**, qui fonctionnent en synergie avec les cytokines. On pense que d'autres cytokines dérivées des cellules T jouent un rôle important pour l'accumulation des macrophages au niveau de certains sites inflammatoires ; les macrophages sont attirés dans ces sites par les **facteurs chimiotactiques des macrophages** (**MCF**) et retenus par les **facteurs d'inhibition de la migration** (**MIF**). Le MIF et le MAF ont tous deux des structures moléculaires hétérogènes et nécessitent d'autres études.

Cellules présentant l'antigène et cellules dendritiques

Les cellules ayant la capacité de présenter les antigènes aux lymphocytes sont fonctionnellement classées comme des **cellules présentant l'antigène**. Elles comportent les macrophages, les cellules B, et les cellules dendritiques, chacune d'elles ayant plusieurs fonctions requises.

- Liaison à l'antigène
- Préparation de l'antigène
- Expression des produits des gènes du CMH de classe II
- Elaboration d'IL1

Les cellules dendritiques tirent leur nom de leurs excroissances longues et minces ainsi que de leur noyau irrégulier. Ce sont des cellules efficaces, présentatrices de l'antigène, et elles semblent jouer un rôle important dans les réactions de coopération avec les lymphocytes. On les trouve en petit nombre dans le tissu lymphoïde, et leur origine n'est pas bien définie. Elles ont très peu ou pas d'activité phagocytaire et ne portent ni des récepteurs pour les cellules B, ni des récepteurs pour les cellules T. Elles ont des récepteurs Fc, des récepteurs C3, et expriment des protéines de classe II du CMH. (Il y a au moins quatre sortes de cellules dendritiques, avec des localisations et des propriétés fonctionnelles quelque peu différentes : cellules dendritiques lymphoïdes, folliculaires, interdigitales, et cellules de Langherans.)

Les différentes cellules impliquées dans les réponses immunes sont citées dans le Tableau 7.4. **En résumé**, la relation entre les lymphocytes et leurs produits est si intriquée et interdépendante qu'il est difficile de parler d'une seule cellule sans évoquer les autres membres de l'interaction cellulaire. Comme pour le système nerveux, il est difficile d'apprécier une seule fonction sans comprendre les activités collectives des réseaux de cellules et de molécules en état de fonctionnement. Ainsi, l'un des défis importants dans l'avenir, sera-t-il de définir les étapes qui limitent les interactions cellulaires et moléculaires et de comprendre les mécanismes de régulation de la physiologie immune.

Tableau 7.4. Cellules du système immunitaire

Cellule	Composants de surface	Fonction
Lymphocytes T	T3	Impliqué dans l'immunité à médiation cellulaire
Cellules T helper (T_H)	T4 } Complexe récepteur des T4: dimère α, β associé à T3	Reconnaît l'antigène et le CMH de classe II; favorise la différentiation des cellules B et des cellules T cytotoxiques; active les macrophages
Cellules T cytotoxiques (CTL)	T8	Reconnaît l'antigène et le CMH de classe I; détruit les cellules exprimant l'antigène
Cellules T γδ	Probablement toutes les cellules qui ne sont pas des cellules T4 ou T8	Répond aux antigènes microbiens courrament rencontrés probablement au niveau des limites épithéliales; restriction du CMH et fonction inconnues
Cellules T suppressives	Récepteur T8 pour l'antigène inconnu	Régule l'activité d'autres lymphocytes
Lymphocytes B	Immunoglobuline de surface, récepteur Fc, CMH de classe II	Reconnaît l'antigène directement; se différencie en plasmocytes producteurs d'anticorps, présentation de l'antigène
Grands lymphocytes granu-laires (LGL)		
Cellules K	Récepteur Fc	Détruit les cellules recouvertes d'anticorps (ADCC)
Cellules NK	Récepteur pour «l'antigène» cible non connu	Détruit les cellules sélectivement
Macrophages	Récepteur Fc, récepteur C3; certains portent le CMH de classe II; peuvent se lier à toute une variété de substances grâce aux «récepteurs» de surface	Présentation de l'antigè-ne; Destruction des germes et des cellules tumorales par phagocytose; sécrétion d'IL1
Cellules dendritiques	Récepteur Fc, récepteur C3, CMH de classe II	Présentation de l'antigène
Mastocytes (tissus) et baso-philes (sang)	Récepteur de hautre affinité pour les IgE	Réponses allergiques, libération d'histamine
Neutrophiles	Récepteur Fc, récepteur C3, récepteur C5 et récepteur FMLP	Phagocytose et destruction des bactéries, levures et champignons
Eosinophiles		Phagocytose et élimination des parasites

COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ (CMH)

On a défini, au départ, le CMH comme étant constitué de protéines responsables du rejet des greffes de tissus ou d'organes. Ce n'est que plus tard que l'on s'est rendu compte qu'il assurait un rôle beaucoup plus important, celui d'aider les cellules T à reconnaître les antigènes étrangers. Un autre aspect qui intéresse les immunologistes est celui de l'association de certaines maladies avec certains allèles des gènes du CMH. Par exemple, on ne parvient toujours pas à expliquer pourquoi les gens qui ont un allèle particulier du CMH (HLA-B27), ont un risque 300 fois plus élevé de développer une spondylarthrite ankylosante par rapport aux gens qui n'ont pas cet allèle. D'autres aspects du CMH comportent le contrôle de l'appariement des gènes. L'appariement est

défavorisé chez les souris ayant des gènes du CMH semblables et cela contribuerait au polymorphisme génétique. Il est intéressant de remarquer que les souris peuvent repérer des différences mineures (trois acides aminés) au niveau du CMH exprimé par d'autres souris.

Une information directe

On pense à l'heure actuelle, que le rôle principal du CMH est de **médier les relations entre les cellules**. Les protéines de surface codées par le CMH maintiennent les antigènes étrangers dans la « bonne » configuration de manière à ce qu'ils soient reconnus par les cellules T et servent à « guider » la bonne sous-population de cellules T vers la surface exprimant l'antigène. Ainsi, **les cellules T reconnaissent les antigènes étrangers en association étroite avec les molécules du CMH.**

Chimie et localisation cellulaire du CMH

Il existe deux classes de molécules du CMH qui se distinguent par leur structure et par leur fonction ; il s'agit des classes I et II . Comme nous l'avons résumé dans le Tableau 7.5, ces classes diffèrent selon les sous-populations de cellules T, par leurs loci génétiques, la structure de leurs chaînes, leur distribution au niveau des cellules, et leur fonction. En général, **les molécules de classe I dirigent l'activité des lymphocytes T cytotoxiques. Les molécules de classe II dirigent la fonction des cellules T helper**.

Les molécules de classe I matures sont composées de deux sous-unités, un polypeptide de 345 acides aminés codé par le CMH et une protéine plus petite appelée **β_2-microglobuline**. Les chaînes des molécules de classe I sont des protéines de membrane entières. La stucture tridimensionnelle d'une molécule du CMH de classe I humaine a été déterminée. Les molécules de CMH appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. La β_2-microglobuline présente aussi une homologie avec les régions constantes des immunoglobulines. Les molécules de classe II (appelées également molécules Ia ou antigènes Ia) sont formées à partir de glycoprotéines reliées de façon non covalente : une chaîne α (de poids moléculaire 33000 d) et une chaîne β (de poids moléculaire 28000 d). Chaque chaîne est une protéine transmembranaire avec deux domaines externes, présentant également une homologie avec les immunoglobulines (autre membre de la superfamille ; Fig. 7.9).

Tableau 7.5. Propriétés des protéines du CMH de classe I et II

	Classe I	Classe II
Loci génétiques	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-D (DP, DQ, DR)
Structure des chaines	1glycoprotéine (PM 45000) + β_2 microglobuline	1 chaine α (PM 33000) 1 chaine β (PM 28000)
Distribution cellulaire	Presque toutes les cellules somatiques nucléées	Cellules B, quelques cellules dendritiques, cellules épithéliales du thymus, et cellules T activées
Fonctions de présentation de l'antigène aux	Cellules T cytotoxiques (cellules CD8+)	Cellules T helper (cellules $CD4^+$)

Les produits des gènes de classe I sont exprimés sur presque toutes les cellules somatiques nucléées. Jusqu'à 1% de toutes les protéines de membrane sont des molécules de classe I. Au contraire, les molécules de classe II ont une distribution cellulaire moins importante. Toutes les cellules B, quelques macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales du thymus, et les cellules T activées expriment les molécules de classe II. De nombreuses cellules, comme par exemple les cellules épithéliales, les cellules derivées de l'endoderme, et du parenchyme, peuvent exprimer des molécules de classe II dans certaines situations cliniques anormales telles que le rejet de greffe et les maladies auto-immunes.

La distribution cellulaire des molécules de classe I et de classe II semble refléter des différences dans leurs fonctions. Les cellules T cytotoxiques assurent une surveillance des tissus en « recherchant » les cellules anormales telles que des cellules cancéreuses potentiellement dangereuses ou des cellules infectées par des virus. Cette double reconnaissance (molécules de classe I + antigène étranger) a l'avantage de concentrer la fonction des cellules T cytotoxiques sur la source de danger potentiel. Au contraire, l'expression plus réduite des molécules de classe II dirige l'action des cellules T helper vers les cellules B et les macrophages. Les cellules T helper ont donc « appris », au cours de leur évolution, à reconnaître les antigènes associés aux cellules B et aux macrophages, alors que les cellules T cytotoxiques ont « appris » à surveiller toutes les cellules somatiques exprimant des structures douteuses, c'est-à-dire des modifications du « soi ».

Génétique du CMH

Les molécules de classe I sont codées chez l'homme, par des loci appelés HLA-A, HLA-B, et HLA-C. Les protéines de classe II sont codées par des gènes situés dans la région HLA-D qui comporte les sous-régions DP, DQ, et DR. Chaque sous-région peut coder pour une ou plusieurs chaînes polypeptidiques.

Le CMH constitue le groupe de gènes le plus polymorphe chez les vertébrés supérieurs. A l'intérieur d'une même espèce, il existe un très grand nombre d'allèles (différents formes du même gène). C'est ainsi que des centaines de glycoprotéines de classe I différentes peuvent être exprimées par une espèce . Cependant, la diversité des protéines du CMH n'a pas la même origine que celle des molécules d'anticorps. Les gènes du CMH ne subissent pas des réarrangements somatiques comme les immunoglobulines et comme les gènes des récepteurs des cellules T. Chacun de nous peut fabriquer des millions de molécules d'anticorps différentes mais nous n'héritons, de chacun de nos parents, que d'un allèle de chaque locus. Le polymorphisme du CMH contribue donc à la survie de l'espèce, mais non à la survie de l'individu.

Les gènes de la réponse immune (gènes Ir) sont les gènes du CMH de classe II qui contrôlent les réponses des cellules T helper (Il existe aussi un contrôle similaire des lymphocytes T cytotoxiques par les gènes du CMH de classe I) . Certains allèles du CMH sont associés à des réponses faibles, alors que d'autres sont associés à des réponses fortes vis-à-vis d'un déterminant antigénique particulier. Ces effets sont spécifiques d'un antigène, de sorte qu'un individu donné ou un groupe d'animaux cosanguins, peut être faible répondeur à un antigène X mais bon répondeur à un antigène Y. Alors que le caractère bon répondeur est dominant, dans certaines conditions, un croisement entre deux mauvais répondeurs ayant des allèles différents, peut donner un bon répondeur. C'est le résultat de la création d'une molécule de classe II unique par combinaison d'une chaîne α de l'un des parents avec une chaîne β de l'autre (ou vice et versa).

Quel est le rôle des molécules du CMH ?

Les molécules du CMH peuvent interagir physiquement avec l'antigène. Cette liaison est nécessaire pour des réponses immunes efficaces et semble servir

comme base de contrôle du gène de la réponse immune. Les molécules de classe II des bons répondeurs peuvent se lier à l'antigène modifié, alors que ce n'est pas le cas des mauvais répondeurs.

Les antigènes protéiques **exogènes** subissent une endocytose par les cellules présentatrices de l'antigène, c'est-à-dire les macrophages, puis sont dégradés par protéolyse à l'intérieur des lysosomes. Les épitopes peptidiques dérivés de cette dégradation se lient aux molécules de **classe II du CMH**, et sont transportés à travers l'appareil de Golgi vers la surface de la cellule. Dans le cas où l'antigène protéique situé à l'intérieur de la cellule présentatrice de l'antigène est une protéine virale, ce sont les molécules de classe I du CMH qui se lient aux peptides antigéniques issus de la préparation de l'antigène endogène. Cette interaction entre peptide étranger et molécules de classe I du CMH survient probablement dans le réticulum endoplasmique et le complexe peptide-CMH est ensuite transporté à la surface de la cellule.

Certains antigènes bactériens, par exemple les toxines staphylococciques, se fixent au creux du peptide de liaison des molécules de classe I du CMH et sont reconnus par un grand nombre de cellules T. Ces entérotoxines ont été appelées **superantigènes** car le nombre de cellules T sensibles à l'entérotoxine est beaucoup plus élevé que pour des antigènes courants. L'importance du nombre de cellules T activées après exposition à l'entérotoxine, provoque la survenue de complications (choc, fièvre) pouvant éventuellement entraîner la mort.

L'interaction entre les récepteurs des cellules T, les molécules du CMH, et l'antigène étranger modifié, peut faire penser à un complexe tertiaire dans lequel chaque composé interagit avec les deux autres protéines (Fig. 7.12). La somme des affinités séparées crée une interaction trimoléculaire de haute affinité. L'interaction du récepteur des cellules T avec le CMH, tous deux membres de la superfamille des immunoglobulines, pourrait être favorisée par leur structure tridimensionnelle commune. De la même façon que les domaines des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines interagissent pour former un site de liaison pour l'antigène, les molécules du CMH et les récepteurs des cellules T interagissent pour former un site de liaison pour l'antigène modifié. Autre exemple identique, le fait que les molécules CD4 et CD8 appartiennent à la superfamille des immunoglobulines comme les molécules de classe I et de classe II peut contribuer à faciliter les interactions cellulaires. Les membres d'une même superfamille ont une très forte affinité entre eux (Fig. 7.9).

De plus, le récepteur des cellules T peut être spécifique de n'importe quelle « nouvelle » configuration moléculaire créée par la liaison d'un antigène étranger avec la protéine du CMH. Les cellules T reconnaissent les modifications du « soi ». On peut donc comprendre leur « obsession » vis-à-vis des molécules du CMH étrangères. Un seul clone T peut réagir aussi bien avec un antigène étranger associé au CMH du « soi » qu'avec certaines molécules du CMH étrangères isolées. La cellule T perçoit donc le « non soi » sous deux formes, une forme allélique du « soi », le CMH étranger, et un « soi » altéré formé par la liaison au déterminant antigénique. Ainsi, le CMH du « soi » associé à l'antigène X « équivaut » au CMH du « non soi ». La forte réponse aux molécules du CMH étranger (qui est observée par exemple dans les transplantations) peut s'expliquer par ce mimétisme moléculaire, et aussi par le fait que nous sommes au contact d'un nombre énorme d'antigènes microbiens. Ces antigènes microbiens associés aux molécules du CMH du « soi » suscitent l'activation de nombreux clones de cellules T. Ce type de réactions rend impossible les transplantations d'organes sans correspondance du CMH du donneur et du receveur et/ou sans traitement immunosuppresseur. Ces considérations peuvent aussi expliquer pourquoi le

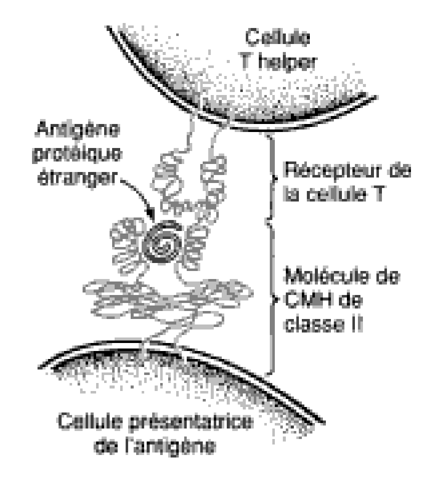


Figure 7.12. Interaction du récepteur de la cellule T, de l'antigène modifié et de la molécules de classe II du CMH. Les molécules du CMH se lient aux peptides antigéniques de façon sélective. La molécule de CMH a un site de liaison au peptide; ce site est constitué de résidus polymorphiques disposés en deux hélices, dressés sur un plancher de résidus conservés, organisés dans une configuration en feuillet β. Le peptide antigénique modifié, constitué de 8 à 20 acides aminés se moule dans le creux du récepteur. Le récepteur de la cellule T interagit avec le peptide antigénique et avec la molécule de CMH.

risque accru de certaines maladies auto-immunes est associé à des allèles particuliers du CMH. Des réactions croisées entre antigènes microbiens et antigènes du « soi » peuvent survenir pour certaines combinaisons du CMH du « soi » et d'antigènes étrangers. Dans les maladies auto-immunes, par exemple, les réactions de défense vis-à-vis des micro-organismes peuvent entraîner des effets secondaires (voir ci-dessous).

Dans la mesure où le CMH contrôle la faculté de réponse du système immunitaire, le polymorphisme est-t-il un facteur de survie ? Prenons l'exemple d'une épidémie provoquée, au sein d'une espèce, par des germes très pathogènes. Ces germes pathogènes peuvent avoir des déterminants antigéniques qui se lient peu à la plupart des molécules du CMH. Dans ce contexte, le polymorphisme du CMH peut augmenter la probabilité qu'au moins certains membres de l'espèce aient les « bonnes » molécules de CMH (bons répondeurs) et assurent une réponse protectrice vis-à-vis du germe pathogène, ce qui leur permettrait de survivre.

En résumé, le CMH a une importance cruciale pour comprendre la spécificité et la fonction des cellules T. Les molécules de CMH lient les déterminants antigéniques et orientent les activités des sous populations de cellules T. Elles peuvent transporter les déterminants antigéniques de l'intérieur de la cellule présentatrice de l'antigène, c'est-à-dire là où l'antigène est préparé, vers la surface de la cellule où a lieu la reconnaissance (Fig. 7.5). Les molécules du CMH peuvent aussi protéger certaines parties de l'antigène d'une dégradation totale. Elles peuvent constituer également un marqueur pour le « soi » de manière à ce que le processus de la tolérance vis-à-vis des tissus du « soi » soit maintenu. Le CMH peut même être un « reste » de système de reconnaissance datant de l'époque où nous baignions dans le liquide amniotique. On a même évoqué le rôle possible des molécules du CMH comme molécules d'interaction cellulaire dans les processus de développement. En fait, on n'a pas toutes les réponses aux questions que l'on se pose sur ces molécules de première importance.

RÉGULATION DE LA RÉPONSE IMMUNE (IMMUNORÉGULATION)

La réponse immune aux antigènes étrangers doit être régulée, autrement, une fois celle-ci déclenchée, notre organisme se remplirait de lymphocytes et d'anticorps. Il existe cinq voies majeures de régulation de la réponse immune : la durée de vie limitée des cellules effectrices ; la disparition de l'antigène ; la régulation « feedback » par les anticorps ; les cellules suppressives ; et le réseau idiotypique.

1. La réponse immune est auto-régulée dans la mesure où la durée de vie des cellules effectrices est courte. Les plasmocytes, par exemple, ne vivent que quelques jours.
2. Etant donné que la production continue de cellules effectrices necessite la présence de l'antigène, une autre façon de réguler la réponse et de retirer l'antigène. C'est en fait le premier but des réponses immunes protectrices. L'anticorps approprié se lie avec l'antigène et les complexes immuns qui en résultent sont plus facilement éliminés par les nettoyeurs de l'organisme, les cellules du système réticulo-endothéliale. Les protéines, par exemple, sont rendues non antigéniques par digestion complète jusqu'au stade d'acides aminés, dans les lysosomes des macrophages. Cette dégradation de l'antigène est effectuée de manière plus efficace par les macrophages activés.
3. Un autre mécanisme fondamental est la régulation "feedback" par les anticops. Les anticorps solubles peuvent recouvrir les déterminants antigéniques et les

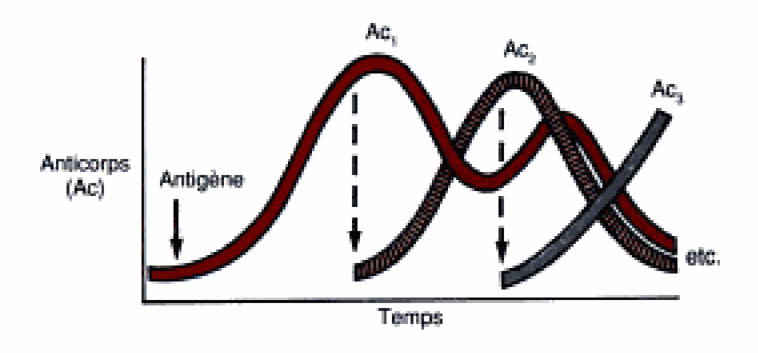
empêcher de se lier aux récepteurs des cellules B. Par ailleurs, le fragment Fc de l'anticorps lié à l'antigène peut se fixer au récepteur Fc des cellules B et ainsi lancer un signal inhibant la prolifération des cellules B et leur différenciation.

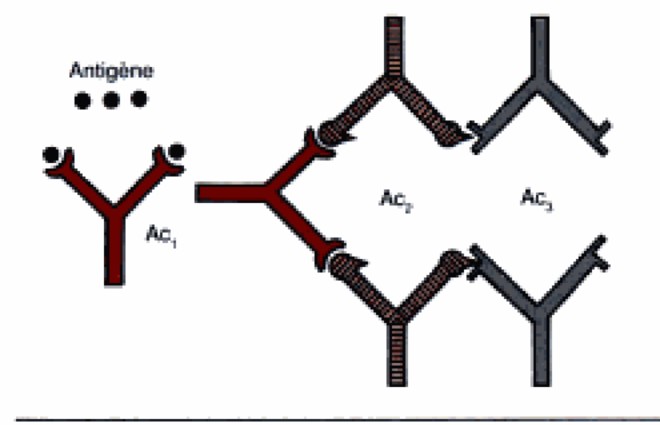
4. Les cellules T suppressives régulent les réponses immunes par l'intermédiaire de circuits complexes. Ces cellules sont générées en réponse au nombre croissant de cellules T helper. Ainsi, les cellules T helper activent les cellules T suppressives qui peuvent en retour réguler les cellules T helper. Ce « feedback » permet à l'activité des deux types de cellules d'être auto-régulée. L'action des cellules suppressives peut être médiée par des facteurs suppresseurs solubles qui ont une structure moléculaire hétérogène. Cependant, la nature exacte de ces molécules n'a pas été établie et demeure très discutée.
5. Le cinquième mode de régulation de la réponse immune concerne ce que l'on appelle le **réseau idiotypique** de Niels Jerne. Ce dernier propose l'idée que les sites de liaison des récepteurs antigéniques des lymphocytes sont eux-même antigéniques. Il appelle les antigènes associés à ces sites de combinaison, **déterminants idiotypiques** (ou **idiotypes**). On n'a pas pu établir l'existence d'une tolérance vis-à-vis du « soi » car les déterminants idiotypiques du « soi » sont présents en très petite quantité dans l'organisme. On pense donc que les réponses immunes peuvent être dirigées contre des déterminants idiotypiques du « soi ». Les anticorps dirigés contre ces déterminants empêcheraient la liaison de l'antigène avec l'anticorps. L'antigène pourrait donc bloquer l'interaction de l'anticorps anti-idiotypique avec les déterminants idiotypiques sur la cible anticorps. Ces faits ont suggéré à Jerne, la théorie du réseau (Fig. 7.13).

La théorie du réseau est basée sur deux fonctions des molécules d'anticorps : leur fonction traditionnelle de liaison à l'antigène mais aussi **leur capacité à être eux-même des antigènes**. Lorsque des animaux sont immunisés avec un antigène X, la concentration d'anticorps anti-X augmente. Cette augmentation du taux des anticorps anti-X est alors perçue par le système immunitaire, et un anticorps dirigé contre les déterminants idiotypiques de l'anticorps anti-X est alors généré. L'anticorps anti-idiotypique peut alors provoquer la production d'une autre vague d'anticorps. Ainsi, l'antigène X stimule la synthèse d'anticorps anti-X (Ab1) qui stimulent la synthèse d'anticorps anti (anti-X) (Ab2) qui stimulent la synthèse d'anticorps anti [anti (anti-X)] (Ab3), etc... Cependant, chaque vague d'anticorps est atténuée par des mécanismes de régulation.

La théorie du réseau donne au système immunitaire la capacité de s'auto-réguler par lui-même. Les déterminants idiotypiques peuvent être considérés comme les « images internes » des antigènes externes. En d'autres termes, un anticorps dirigé contre un site de liaison à un antigène « ressemble » à un antigène. Parce que certains anticorps sont synthétisés même en l'absence d'un antigène étranger, il se passe toujours un grand nombre de réponses immunes. Ces réflexions internes, faisceau de réponses immunes opposées, sont dans un équilibre dynamique (sorte de « tonus musculaire » immunologique). Ce que nous percevons comme une réponse immune lorsqu'un antigène étranger est introduit dans l'organisme est simplement la perturbation du réseau préexistant et l'établissement d'une nouvelle position d'équilibre.

Les anticorps anti-idiotypiques peuvent réguler les réponses immunes positivement ou négativement. Des anticorps anti-idiotypiques peuvent être utilisés à la place d'antigènes, pour immuniser des animaux ; leur utilité potentielle comme vaccins a été prouvée chez la souris et chez le rat. On note une inhibition, plutôt qu'une activation, quand l'anticorps anti-idiotypique appartient à une classe qui lie le complément et les récepteurs Fc. Dans ce cas, il est probable que





Ac_1 dirigé contre le déterminant antigénique (épitope)
Ac_2 dirigé contre le déterminant idiotypique (idiotype) de l'Ac_1
Ac_3 dirigé contre l'idiotype de l'Ac_2

Figure 7.13. Le réseau idiotypique. Le taux d'anticorps produits est représenté en fonction du temps, après injection de l'antigène étranger. Lorsque l'anticorps 1 (Ac1, dirigé contre l'épitope de l'antigène) atteint une concentration élevée, il est perçu par le système immunitaire et il se forme un'anticorps 2 (Ac2) dirigé contre l'idiotype (ou région variable) de l'Ac1. Il se forme de la même façon un Ac 3 et ainsi de suite.

l'anticorps anti-idiotypique supprime les réponses par élimination des clones de lymphocytes exprimant les déterminants idiotypiques.

On peut aussi fabriquer des anticorps dirigés contre un constituant cellulaire difficile à purifier, en utilisant la capacité d'un anticorps anti-idiotypique à imiter l'antigène. Par exemple, il est possible de synthétiser des anticorps contre un récepteur hormonal (ex. le récepteur de l'acétylcholine) sans jamais utiliser le récepteur comme antigène. Dans la mesure où le récepteur hormonal et l'anticorps anti-hormone peuvent tous deux se lier à l'hormone, l'anticorps dirigé contre l'anticorps anti-hormone peut se lier au récepteur de l'hormone. Ces observations illustrent l'utilité des astuces que l'on peut employer pour identifier des structures en ne connaissant que leur activité biologique. C'est une question de complémentarité de molécules.

IMMUNOPATHOLOGIE

L'immunopathologie traite des maladies causées par des réponses immunes inappropriées. Les réponses immunes qui ne font pas la distinction entre le « soi » et le « non soi » provoquent des **maladies auto-immunes**. Les réponses qui sont exagérées ou inappropriées à la fonction de protection sont appelées **réactions d'hypersensibilité** ; et la baisse des réactions de défense qui se manifeste par des infections récurrentes est connue sous le nom de **déficit immunitaire**. Ainsi, les

réponses immunes mal dirigées, que ce soit par excès ou bien par défaut, peuvent entraîner une maladie.

Les maladies auto-immunes

Les réactions auto-immunes sont celles qui sont orientées contre les propres tissus de l'organisme, ses cellules, ou ses molécules. Elles surviennent lorsque les évènements de régulation impliqués dans la tolérance immunologique sont bouleversés ou qu'il existe un dysfonctionnement. Les antigènes du « soi » ou auto-antigènes, cibles des réactions auto-immunes, peuvent être des composants intra-cellulaires, des récepteurs, des composants de la membrane cellulaire, des composants extra-cellulaires, des protéines plasmatiques, ou encore des hormones. En fonction de l'antigène, la maladie peut être spécifique d'organe (ex : la maladie de Basedow dont le site primaire est la glande thyroïde), non spécifique d'organe (ex : le lupus érythémateux disséminé dont les symptômes affectent différents systèmes). Les réponses des anticorps, comme les réponses des cellules T, peuvent causer une maladie.

Les dommages tissulaires provoqués par la réponse immune peuvent être dûs au fait que l'hôte et le parasite partagent les mêmes déterminants antigéniques. Etant donné la relation biologique existant entre hôte et parasite, il n'est pas étonnant que les micro-organismes et les vertébrés partagent quelquefois les mêmes déterminants antigéniques. Cependant, on ne sait pas comment ces déterminants provoquent une réponse immune, étant donné qu'ils devraient être reconnus par l'organisme comme faisant partie du « soi » et entraîner une tolérance.

Les réactions auto-immunes ont été impliquées dans deux types de désordres qui surviennent à la suite d'infections streptococciques : le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite dite streptococcique. Ce sont des maladies rares faisant suite à une angine banale à streptocoques. On sait que les antigènes de la paroi des streptocoques « croisent » avec des composants du coeur ou du glomérule rénal et que des anticorps dirigés contre les tissus du « soi » sont présents chez ces patients. Cependant, le rôle précis des réactions auto-immunes dans ces maladies n'est toujours pas clarifié.

La tolérance immunologique aux composants du « soi » qui sont protégés du système immun, ne peut être établie. Lorsque ces antigènes du « soi » qui sont masqués sont libérés ou anormalement exprimés, ils suscitent alors une réponse immune. Les dégâts tissulaires ou cellulaires peuvent être à l'origine de la libération de molécules antigéniques intra-cellulaires. Les réactions immunes qui en résultent peuvent entraîner des dégâts cellulaires irreversibles, une libération accrue d'antigènes cachés, et la poursuite du processus inflammatoire. Les composants du « soi » présents dans le système nerveux central (qui manque de vaisseaux lymphatiques et donc de fréquents contacts avec les lymphocytes) peuvent provoquer des réponses immunes importantes dans des conditions particulières. C'est ainsi que, dans une expérience chez l'animal, on a montré que l'injection de tissus du système nerveux central appartenant au « soi » mélangés avec de l'adjuvant, pouvait entraîner l'apparition d'une encéphalite démyélinisante qui ressemble à la sclérose en plaque chez l'homme. On pense également que l'expression anormale de produits du gène du CMH de classe II sur des cellules autres que les cellules B présentatrices de l'antigène et les macrophages pourrait entraîner des réactions immunes locales dirigées contre les antigènes du « soi » présents sur ces cellules.

Les maladies auto-immunes peuvent aussi résulter des altérations des composants du « soi » par des agents de l'environnement. Prenons le cas des anémies hémolytiques auto-immunes induites par les médicaments. Le médicament peut se lier aux hématies et entraîner des réponses immunes dirigées contre les composants du « soi » associés au médicament. Les produits microbiens aussi peuvent provoquer des altérations des composants du « soi » et contribuer aux

réactions auto-immunes. De plus, de nombreuses espèces bactériennes peuvent entraîner une activation polyclonale des lymphocytes, et, ainsi, contourner les voies normales de régulation qui maintiennent la tolérance vis-à-vis du « soi ».

Enfin, il est important de noter que la réactivité vis-à-vis du « soi » peut survenir en l'absence de pathologie. Le réseau idiotypique, par exemple, est un faisceau de réponses vis-à-vis des idiotypes du « soi ». Par ailleurs, l'association de maladies particulières à certaines réactions auto-immunes, n'implique pas forcément une relation directe de cause à effet. Une réaction auto-immune peut être secondaire aux changements pathologiques provoqués par un autre mécanisme.

Réactions d'hypersensibilité

Le terme d'hypersensibilité est utilisé pour les réponses immunes qui surviennent d'une façon exagérée ou inappropriée. Ces réactions sont aussi appelées réactions allergiques et les antigènes impliqués sont appelés **allergènes**.

Comme leur nom l'indique, les réactions d'hypersensibilité surviennent chez les individus qui ont été préalablement sensibilisés par l'antigène ; ce sont des réactions secondaires. Elles ont été classées par Gell et Coombs en quatre groupes majeurs en fonction de la vitesse de la réaction et de la nature des réactions immunologiques impliquées. Alors qu'on les classe individuellement, en réalité, elles surviennent rarement de façon isolée. Néanmoins, elles constituent des modèles conceptuels utiles pour une approche des réactions immunes (Fig. 7.14). Les types I, II, et III sont tous médiés par les anticorps. Le type IV est médié par les cellules.

LE TYPE I OU HYPERSENSIBILITÉ IMMEDIATE

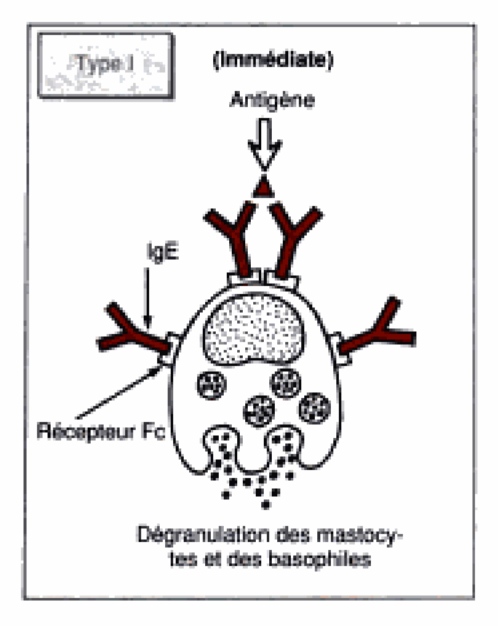
L'hypersensibilité immédiate survient dans les minutes qui suivent l'exposition à l'antigène. La liaison de l'allergène avec des mastocytes liés aux IgE provoque la libération d'amines vasoactives responsables de l'inflammation. On ignore pourquoi certains antigènes stimulent la production d'IgE et entraînent ces réponses, ou pourquoi certains individus sont plus sujets à ce type de réactions que d'autres. Le contrôle génétique par les gènes du CMH de classe II pourrait constituer une partie de la réponse. L'asthme d'origine allergique, le rhume des foins, l'urticaire, et les réactions anaphylactiques provoquées par le venin d'insectes font partie des réactions de type 1.

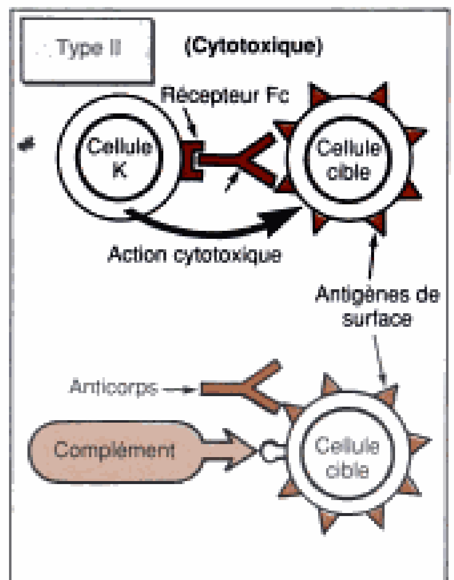
TYPE II OU HYPERSENSIBILITÉ CYTOTOXIQUE

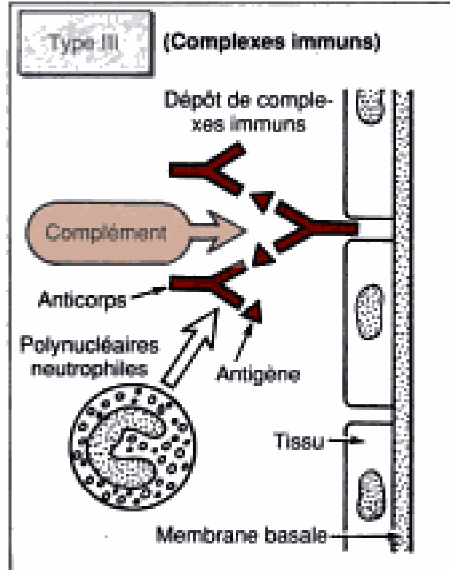
La fixation des anticorps aux antigènes de la surface des cellules, est suivie de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps exercée par les cellules K, ou de la lyse médiée par le complément. Les réactions de transfusion, la maladie hémolytique du nouveau-né, et certaines allergies médicamenteuses entraînant une anémie hémolytique sont des exemples de réactions d'hypersensibilité de type II. Les tissus peuvent aussi être endommagés par les lymphocytes T cytotoxiques mais nous verrons plus tard qu'il s'agit d'une forme d'hypersensibilité à médiation cellulaire.

TYPE III OU HYPERSENSIBILITÉ MEDIÉE PAR LES COMPLEXES IMMUNS

Ce type de dégât immunopathologique est causé par l'activation du complément par des complexes immuns (par la voie classique) et par la mobilisation des leucocytes, surtout des polynucléaires neutrophiles. Les antigènes peuvent être solubles ou associés à de petites particules telles que des virus. Le complexe antigène-anticorps active le système du complément, et les facteurs du complément qui résultent de cette activation (C3a, C5a ; Chapitre 6) provoquent une réaction inflammatoire. La perméabilité vasculaire change et le flux de polynu-







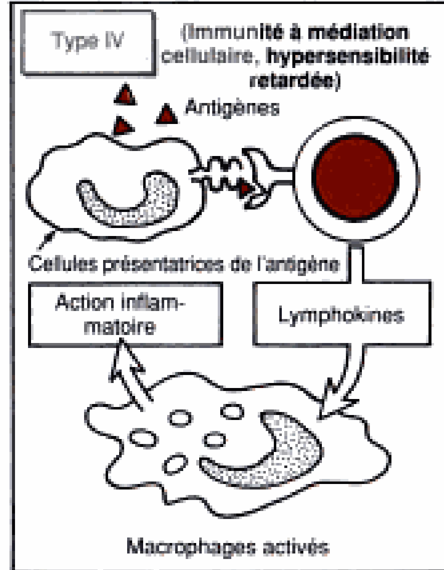


Figure 7.14. Les réactions d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité sont des réactions secondaires vis à vis de l'antigène, qui surviennent de façon exagérée ou inappropriée. D'après la classification de Gell et Coombs, on distingue 4 types principaux. Les types I, II et III sont médiés par les anticorps alors que le type IV est à médiation cellulaire. Ces réactions peuvent être à l'origine de maladies graves

cléaires neutrophiles (suivi par les macrophages) entraîne des symptômes tels que fièvre, rash cutané, et arthrite. Ainsi, le dépôt de complexes antigène-anticorps dans certains tissus peut entraîner des réactions inflammatoires qui sont à l'origine de lésions et du dysfonctionnement de certains organes sains. La pathologie observée est dictée par la localisation des complexes immuns. On ne sait pas pourquoi ces complexes ont une affinité pour des tissus particuliers (rein, articulations, etc.), mais on pense que certains facteurs hémodynamiques ainsi que la taille des complexes immuns jouent un rôle significatif. L'importance et la persistance du dépôt d'antigène semblent intervenir également. Les réactions d'hypersensibilité peuvent provenir d'infections par certaines bactéries (infections streptococciques), virus (hépatite B), parasites (espèces de *Plasmodium* responsables de paludisme), ou vers (filaires, responsables de l'éléphantiasis). La

glomérulonéphrite, l'alvéolite, et certaines maladies auto-immunes relèvent du domaine des réactions de type III.

TYPE IV - RÉACTION À MÉDIATION CELLULAIRE OU HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE RETARDÉ (HSR)

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont appelées ainsi car les symptômes apparaissent au moins 24 à 48 heures après exposition à l'antigène. Elles sont provoquées par l'activation des cellules T et la libération de cytokines suivie d'un afflux de macrophages. La dermatite de contact et le test à la tuberculine sont des exemples de réactions d'hypersensibilité retardée.

L'hypersensibilité à médiation cellulaire est caractéristique des infections à germes intra-cellulaires à croissance lente, comme le bacille de la tuberculose ou un champignon, *Histoplasma capsulatum*, agent de l'histoplasmose. Les anticorps circulants jouent ici un rôle mineur car les micro-organismes sont à l'abri de leur action du fait de leur localisation intra-cellulaire. Les réactions d'inflammation chronique sont habituellement des réactions immunologiques à médiation cellulaire. L'activation des cellules T, la libération de cytokines, et l'afflux de macrophages qui en résulte peuvent entraîner la formation d'une lésion appelée **granulome**. Il s'agit d'un amas très dense de macrophages qui fusionnent pour donner des cellules géantes caractéristiques, entourées de cellules épithélioïdes et de lymphocytes. C'est habituellement une lésion d'évolution lente, caractérisée par le fait que l'hôte essaye de contenir l'infection alors que les micro-organismes continuent leur croissance intra-cellulaire à bas bruit. La progression de la lésion ou sa régression dépendent de plusieurs facteurs, notamment du taux de libération des antigènes à partir de l'organisme.

La lèpre est un exemple de ce type d'activité immunologique. Elle est causée par un micro-organisme appelé *Mycobacterium leprae*, bacille apparenté au bacille de la tuberculose. Ces micro-organismes survivent à l'intérieur des monocytes, probablement grâce au fait qu'ils possèdent une épaisse couche de cire (Chapitres 3 et 23). Dans l'une des formes de la maladie, la lèpre lépromateuse, les micro-organismes provoquent la formation de granulomes qui atteignent les nerfs sensitifs. Cela entraîne une anesthésie des doigts ou de l'ensemble des membres. Parce que le patient n'a que peu de sensations au niveau des zones affectées, celles-ci deviennent sujettes à des traumatismes répétés et à des infections secondaires par des bactéries. Ce cycle de blessures et de cicatrisation conduit à quelques unes des déformations caractéristiques des cas non traités de la maladie.

Tandis que les cellules T CD4+ sont connues pour libérer des cytokines, et provoquer des réactions d'hypersensibilité retardées, les cellules T CD8+ peuvent aussi provoquer la libération de cytokines et participer à l'immunité à médiation cellulaire. On a montré que l'analogue des cellules CD8+ chez la souris, joue un rôle protecteur dans les leishmanioses cutanées (les leishmanies sont des protozoaires parasites) et dans l'immunité vis-à-vis de certaines bactéries intra-cellulaires. En revanche, on ne sait pas si ces effets sont dûs à l'élaboration de cytokines ou à la fonction effectrice cytotoxique directe de ces cellules.

L'effet de destruction tissulaire des lymphocytes T cytotoxiques a été mis en évidence dans l'immunopathologie des infections virales persistantes. L'infection de la souris par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) en est un exemple. Ce dernier est un arénavirus relativement peu cytopathogène. Lorsqu'on l'injecte à des souriceaux nouveau-nés, il se produit une infection persistante, et les souris, même quand elles deviennent adultes, restent en bonne santé. Au contraire, l'injection de virus à des souris adultes, entraîne une mort rapide suite à une encéphalite méningo-choroïdienne. On peut empêcher la mort des souris adultes en provoquant une immunosuppression par les rayons x, par

thymectomie ou par des moyens pharmacologiques. C'est donc la réponse immune vis-à-vis du virus (lymphocytes T cytotoxiques) et non le virus lui-même qui cause la mort. Les souriceaux nouveau-nés ne sont pas tués par le virus car ils sont immuno-incompétents et développent probablement une tolérance vis-à-vis des antigènes viraux, comme dans le processus de tolérance aux antigènes du « soi ». Des mécanismes similaires peuvent être impliqués dans l'infection chronique par le virus de la rougeole chez l'homme, et entraîner l'apparition d'une maladie dégénérative sévère, la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS). On pense que la pathologie immune associée à un certain nombre d'infections à virus persistants, peut être due, au moins en partie, à l'action des lymphocytes T cytotoxiques et à d'autres mécanismes immunologiques (Chapitres 30 et 33).

Les réponses immunes persistantes peuvent donc provoquer des situations immunopathologiques sévères.

Déficits immunitaires

Les formes pathologiques impliquant le système immunitaire, qui sont peut-être les plus sérieuses, sont celles qui proviennent d'une perte des fonctions immunes. Les déficits immunitaires peuvent être acquis ou congénitaux. Les déficits immunitaires congénitaux sont de "tragiques expériences de la nature" qui se sont avérées être des modèles importants pour définir les voies de différenciation des lymphocytes. L'exemple de déficit immunitaire acquis le plus inquiétant est, bien sûr , le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA. Le virus du SIDA se lie à la protéine CD4 des cellules T helper et les détruit. La réduction du nombre des cellules helper CD4+ produit une immunodépression profonde qui conduit à des infections sévères provoquées par des micro-organismes commensaux et normalement avirulents. Les atteintes pulmonaires à *Pneumocystis carinii*, les infections herpétiques, les candidoses, et le sarcome de Kaposi disséminé sont quelques-unes des manifestations les plus courantes du SIDA (pour plus de détail sur le SIDA et les maladies opportunistes, cf. Chapitre 37). Ainsi, le virus du SIDA a développé une stratégie de survie ingénieuse consistant en l'infection et en la destruction des cellules mêmes qui pourraient participer à la défense de l'organisme. Les patients atteints de SIDA ne meurent pas de l'infection par le VIH, mais plutôt à cause des infections opportunistes. L'"espoir est permis dans cette lutte qui oppose l'homme au virus du SIDA, ceci grâce à une meilleure compréhension du système immunitaire et à une meilleure connaissance du virus.

RESUMÉ

Notre système immunitaire est confronté à trois défis majeurs :

1. Distinguer un panel d'antigènes étrangers apparemment illimité et s'assurer qu'une réponse spécifique est produite même lorsque l'antigène est présent en faible concentration ;
2. Assurer une réponse suffisante vis-à-vis de l'agent étranger pour que ce dernier soit éliminé ;
3. Empêcher la réponse aux antigènes du « soi ». Le système immun se trouve confronté à ces défis avec les réponses immunes acquises spécifiques. Ces réponses ont été décrites comme un «microcosme de l'évolution à l'échelle des cellules somatiques».

Le système immunitaire relève le premier défi en fabriquant des millions de récepteurs différents pour l'antigène. Ces récepteurs sont distribués parmi des millions de clones de lymphocytes différents. La diversité créée par recombinai-

son génétique et mutation n'est pas différente de celle générée au cours de l'évolution de nombreuses espèces. Une sorte de phénomène de « survie de celui qui est le plus capable » existe, en ce sens que les lymphocytes « qui sont capables » d'assurer les réactions de défense protectrices vont « survivre ». Les lymphocytes répondent aux stimulations des antigènes situés dans l'environnement, ils prolifèrent et se différencient en cellules mémoire dont la durée de vie est longue, par un processus de sélection clonale. La relation de symbiose existant entre lymphocytes et macrophages assure que des réponses efficaces soient mises en oeuvre même vis-à-vis de petites quantités d'antigènes.

Le second problème concernant l'adéquation de la réponse vis-à-vis de l'agent étranger, est résolu, au moins en partie, par le partage du travail entre les lymphocytes, et pourrait être médié par la fonction d'orientation des glycoprotéines du CMH. Les cellules B fabriquent différentes classes d'anticorps et les réponses à médiation cellulaire sont effectuées par des sous-classes différentes de lymphocytes T. Les molécules du CMH orientent les antigènes de manière à ce qu'ils soient reconnus soit par les cellules T helper, soit par les cellules T cytotoxiques. De plus, les différents isotypes contribuent à ce que les réponses appropriées soient faites en bonne place et en bon ordre. L'amplification des réactions de défense constitutives par des produits des réponses immunes acquises (ex : opsonisation par les anticorps et activation des macrophages par les cytokines) participe à l'élimination efficace de l'agent étranger.

Le troisième défi qui consiste à prévenir les atteintes du « soi » est relevé par une distinction précise entre le « soi » et le « non soi », à travers le processus de tolérance immunologique et d'immunorégulation. Au cours du développement, et peut-être en réponse aux pressions de l'évolution, les lymphocytes T réactifs vis-à-vis du « soi » sont éliminés dans le thymus. Les réponses aux antigènes étrangers doivent aussi être soigneusement contrôlées par des mécanismes de "feedback" pour empêcher les dégâts des tissus de l'organisme. Lorsque cette immunorégulation est imprécise, apparaissent des malades auto-immunes et des réactions d'hypersensibilité avec des conséquences désastreuses pour l'organisme.

Ainsi, le système immunitaire doit-il trouver un équilibre entre combattre les agressions extérieures et protéger le « soi » par des moyens remarquables de reconnaissance spécifique et de régulation précise.

CODA- INTÉGRATION DES MÉCANISMES DE DÉFENSE

Comme nous l'avons vu précédemment (au Chapitre 6 et dans ce chapitre), les animaux supérieurs ont une multitude de moyens pour discerner le « soi » du « non soi » et pour maintenir l'intégrité et la santé des individus. La nature a conçu un système avec plusieurs couches de mécanismes de défense. Les avantages de ce système sont évidents. Un échec à n'importe quel niveau peut souvent être compensé par un succès à un autre niveau. Ces réactions de défense « à plusieurs niveaux » diffèrent par leur vitesse, leur spécificité, et leur force, mais elles sont interactives et coopératives.

Des réactions de défense plus précoces, par exemple la synthèse de toxines et d'enzymes par les procaryotes ou les cellules phagocytaires des invertébrés, n'ont pas été éliminées au cours du développement de réponses immunes acquises spécifiques sophistiquées chez les mammifères. Les nouveaux mécanismes de défense se sont, en fait, rajoutés aux anciens ; et le plus important, c'est que les défenses induites spécifiques ont évolué pour interagir avec les réactions de défense naturelles ou constitutives précoces, de manière à ce que les deux types de réaction fonctionnent mieux ensemble. Pour empêcher les maladies infectieuses, on peut éviter les contacts avec les microbes, empêcher leur entrée (les maintenir à la surface de l'épithélium), ou les détruire s'ils franchissent les

barrières de défense. Nous allons faire un survol des réactions de défense dirigées vers un microbe une fois qu'il a pénétré dans l'organisme. Nous insisterons sur les réactions de défense multiples.

Les défenses de l'organisme

Si on considère un microbe affrontant les défenses immunes chez l'homme. Il existe trois phases dans ces défenses. Dans la première étape, le microbe est perçu par l'hôte comme étranger et les réactions de défense sont exprimées. Dans la deuxième étape, le corps étranger est préparé par les cellules et la réponse immune spécifique est initiée. Dans la troisième étape, les réactions de défense naturelles interagissent avec les réactions de défense induites, ce qui a pour effet l'élimination du microbe envahisseur. L'importance de chacune des étapes des défenses de l'hôte varie avec le type de micro-organisme qui pénètre dans l'organisme et avec leurs principaux mécanismes pathogènes.

ETAPE 1. PERCEPTION NATURELLE (CONSTITUTIVE)

La première étape de « perception » implique des réactions importantes : l'action du complément, des interleukines, des interférons, des phagocytes, des cellules tueuses, et d'autres éléments de la réponse inflammatoire. Les phagocytes, à la faveur de collisions au hasard et de mécanismes d'attachement mal définis, ont la capacité d'ingérer et de détruire les micro-organismes. Ces réactions sont amplifiées par l'activation du complément et par le chimiotactisme des leucocytes. Il y a recrutement de phagocytes, surtout de polynucléaires neutrophiles qui se déplacent rapidement en réponse à des produits microbiens comme la chimiotaxine bactérienne, la formyl-met-leu-phe (Chapitre 6). Si la voie alterne du complément est activée, le mouvement des phagocytes vers le micro-organisme est favorisé par le C5a. L'activation du complément peut aussi générer l'opsonine C3b qui provoque la phagocytose du micro-organisme ainsi que la formation du complexe d'attaque de la membrane, responsable de la lyse directe de certaines bactéries et certains virus.

L'action commune de ces cellules et de ces molécules peut entraîner la mort et la digestion des microbes. Si le microbe ne parvient pas à négocier ce premier contact avec les réactions immunitaires, aucune action supplémentaire n'est requise par le système immun. En fait, il n'y a même pas de stimulation des réponses lymphocytaires spécifiques. Cependant, si la destruction est incomplète, les polynucléaires neutrophiles à vie courte commencent à disparaître et les macrophages dont l'action est plus tardive, se mettent en action. Les macrophages jouent un rôle important pour débarrasser l'organisme de ses déchets et des restes de micro-organismes. Leur rôle est peut-être plus important encore comme lien entre phagocytes et lymphocytes pour initier l'étape suivante des défenses immunitaires.

ETAPE 2. LES RÉPONSES IMMUNES SPÉCIFIQUES

La deuxième étape des défenses de l'organisme est la mise en oeuvre des réponses immunes spécifiques (cette étape est aussi appelée réponse immune afférente). Les macrophages préparent les antigènes microbiens et les expriment à leur surface en association avec les produits des gènes du CMH de classe II. Sous cette forme, les antigènes peuvent être reconnus par les lymphocytes T helper ou inducteurs (CD4+). Les cellules infectées par des virus qui ont échappé aux défenses naturelles expriment les antigènes viraux à leur surface en association avec les produits de gène du CMH de classe I. Ces complexes antigène-CMH sont reconnaissables par les précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). D'autres antigènes microbiens peuvent être encore relativement intacts et sont capables d'interagir directement avec les récepteurs des lymphocytes B.

L'engagement des récepteurs spécifiques de l'antigène et les interactions cellulaires et moléculaires qui en résultent conduisent à la prolifération et à la différenciation des lymphocytes. Ce processus de sélection clonale et de production des cellules mémoire explique l'immunité acquise spécifique. Les cellules effectrices (c'est à dire les plasmocytes et les cellules T cytotoxiques) sont également générées au cours de ce processus. Ces cellules et/ou leurs produits peuvent médier d'importantes fonctions au cours de la troisième et dernière étape des défenses immunes ; la phase efférente spécifique, amplifiée.

ÉTAPE 3. LA PHASE ÉFFÉRENTE SPÉCIFIQUE ET AMPLIFIÉE

La dernière étape implique l'action commune et la coopération des réponses immunes naturelles et des réponses immunes acquises. Dans cette étape, l'hôte utilise tous les moyens disponibles pour éliminer l'envahisseur ; c'est la dernière et la plus sanglante bataille de cette guerre. Ainsi, cette étape n'est pas une simple accumulation de défenses induites spécifiques et des défenses naturelles, mais une synergie des deux systèmes de défense. Par exemple, les anticorps aident à l'activation du complément plus efficacement par la voie classique. En retour, l'activation du complément induit une destruction plus efficace des micro-organismes, et accélère le chimiotactisme et l'opsonisation par les phagocytes. Les anticorps neutralisent les toxines qui ont pour effet de diminuer le fonctionnement des leucocytes et ils empêchent l'invasion de nouveaux microbes. Les anticorps augmentent et dirigent également la fonction des grands lymphocytes granuleux (cellules NK et cellules K) en vue de l'ADCC, c'est à dire la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

Les lymphocytes et leurs produits de sécrétion jouent aussi un rôle clef dans l'amplification des réactions de défense naturelles. Notamment, les facteurs activant les macrophages élaborés par les cellules T améliorent les mécanismes de destruction phagocytaires. Par exemple, les cytokines augmentent l'expression des récepteurs Fc des macrophages, ce qui, en retour facilite la fonction des anticorps comme opsonines. L'activation des macrophages par les cytokines des lymphocytes T joue surtout un rôle important dans l'élimination des pathogènes intra-cellulaires qui ont réussi à échapper à la destruction initiale et vivent à l'intérieur des macrophages. Les cytokines libérées par les cellules T (ex : l'interféron gama) augmentent aussi l'expression des molécules du CMH sur les macrophages et les autres cellules, et favorisent ainsi la présentation de l'antigène.

Ce sont quelques exemples de l'interaction des éléments de défense induite avec les mécanismes de défense naturels au cours de l'élimination des micro-organismes envahisseurs. Au cas où ce faisceau de défenses en coopération ne serait pas suffisant, il existe une autre stratégie encore plus astucieuse pour assurer la défense de l'organisme. Même après l'éradication de l'infection, le système immunitaire attend sagement, anticipant la prochaine rencontre avec le micro-organisme. La mémoire immunologique assure que la prochaine réponse au micro-organisme sera plus forte, et plus rapide et que la coopération entre les réactions immunes naturelles et les réactions acquises sera efficace.

LECTURES CONSEILLÉES

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1991.

Klein J. Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990.

Paul WE. Fundamental immunology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1989.

Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Immunology, 2nd ed. London: Gower Medical Publishing, 1989.

8 Mise en échec des défenses de l'hôte par les germes

Andrew Plaut

Lorsqu'un micro-organisme provoque une infection, il génère un environnement qui lui est hostile. L'hôte répond en mobilisant des moyens de défense qui diminuent la croissance du germe et menaçent son existence. La plupart du temps l'hôte l'emporte, mais l'existence de maladies infectieuses démontre que ce n'est pas toujours le cas et que les micro-organismes peuvent contrecarrer les défenses de l'hôte ou y échapper. Les moyens mis en oeuvre par les germes peuvent être considérés comme des facteurs de virulence, même s'ils ne contribuent pas directement aux dégâts tissulaires. De façon plus générale, chaque type d'agent infectieux développe un spectre unique de stratégies de survie. A chaque infection par un micro-organisme, on peut se demander **comment il survit dans cette localisation particulière de l'organisme**. Nous connaissons quelques-unes des réponses à cette question.

Les défenses de l'hôte n'agissent pas isolément mais de façon croisée. Les stratégies utilisées par les micro-organismes pour les vaincre sont complexes et difficiles à classer. Nous allons les diviser en deux groupes: celles qui sont dirigées contre les défenses constitutives (**complément et phagocytose**) et celles qui sont dirigées contre les défenses inductibles (**immunité humorale et cellulaire**). Les micro-organismes envahissant un hôte pour la première fois vont rencontrer ces défenses dans cet ordre.

De nombreuses mesures adoptées par les micro-organismes pour faire face à la réaction de l'organisme sont connues à partir de situations expérimentales in vitro et il n'est pas toujours possible de déterminer si l'attitude in vivo est la même. C'est un sujet de recherche intense qui a des implications thérapeutiques et prophylactiques très nettes.

RÉACTIONS DE DÉFENSE CONTRE LE COMPLÉMENT

La façon la plus efficace de se protéger contre les facteurs antimicrobiens du complément, est d'empêcher leur activation. Les bactéries le font de plusieurs façons (Tableau 8.1). L'une des méthodes qu'elles utilisent est de **masquer** les composants de leur surface qui activent la voie alterne du complément. Par exemple, la muréine de la paroi de *Staphylococcus aureus* est un bon activateur du complément, mais elle est recouverte d'une capsule qui empêche cette activation. Les streptocoques du groupe B et les souches d'*Escherichia coli* qui possèdent des capsules riches en acide sialique, inhibent également l'activation du complément par la voie alterne.

Les méningocoques utilisent un autre mécanisme pour empêcher l'activation du complément. Lorsqu'ils pénètrent dans le sang, **ils se recouvrent d'IgA circulantes**, classe d'immunoglobulines qui a la propriété de ne pas activer le complément. De plus, cette liaison avec les IgA empêche d'autres classes d'immunoglobulines (capables de déclencher l'activation du complément par la voie classique) d'atteindre la surface des micro-organismes. Il s'agit là d'une des

Tableau. 8.1. Quelques stratégies microbiennes anticomplémentaires

1. Masquage de substances activant le complément
   Recouvrement de la capsule (staphylocoques)
   Recouvrement par des anticorps IgA (méningocoques)
2. Synthèse d'inhibiteurs appropriés de l'activation du complément, au niveau de leur surface
   Facteur H de liaison chez *E. coli* et les streptocoques du groupe B
   Facteurs accélérant la dégradation chez les schistosomes
   Facteur imitant le C4bp chez le virus de la vaccine
3. Recouvrement de la cible du complexe d'attaque de la membrane (*E. coli*, salmonelles)
4. Inactivation du facteur C5a du complément (*P. aeruginosa*)

fonctions des IgA, leur rôle étant encore très mal connu.

Certaines bactéries Gram négatif, telles que les Salmonelles ou *E. coli*, résistent à l'action du complément par encore un autre mécanisme. Elles n'empêchent pas la formation du complexe d'attaque de la membrane (MAC) mais lui **masquent l'accès à sa cible**, la membrane externe de la bactérie. La longue chaine d'antigène polysaccharidique O empêche la fixation du MAC sur la surface des souches « smooth », alors que les mutants « rough », qui ont peu ou pas d'antigène O, sont tués rapidement par le MAC. Cela correspond au fait que les souches smooth sont virulentes alors que les souches rough ne le sont pas.

Il existe cependant un inconvénient à la présence de capsules et d'autres structures protectrices de surface; la plupart d'entre elles sont hautement antigéniques, et, à la longue, elles provoquent la production d'anticorps qui inhibent l'activation du complément par la voie classique. Il faut noter que ces micro-organismes se défendent mieux contre les défenses les plus immédiates de l'hôte, l'activation du complément par la voie alterne, que contre les évènements plus tardifs, la formation des anticorps.

Les virus peuvent aussi développer des systèmes de défense contre le complément. Par exemple, le virus de l'herpès possède une glycoprotéine d'enveloppe qui lie le C3b, inhibant l'activation par la voie alterne. Les cellules infectées par le virus de la vaccine secrètent une protéine codée par le virus qui possède une homologie avec le facteur C4bp, protéine de contrôle du complément qui se lie au fragment C4b. En copiant l'action du fragment C4bp, le virus limite l'activation par la voie classique et provoque la dégradation accélérée de la C3 convertase. Une étude expérimentale chez l'animal a mis en évidence chez les mutants du virus de la vaccine ne possèdant pas cette protéine, des lésions de la peau plus petites et guérissant plus rapidement. Ainsi, ce virus utilise une partie de son génome pour coder pour la synthèse de protéines non destinées à la réplication, mais interférant avec les mécanismes de défense normaux de l'hôte.

Schistosoma mansoni, agent de la schistosomiase, est soumis à l'attaque du système du complément à partir du moment où il migre de la peau vers le sang. On sait que les parasites les plus âgés (de deux jours environ) sont moins efficaces pour activer le complément par la voie alterne que les larves infectantes qui pénètrent dans la peau. Comment les parasites les plus âgés, sur le point de pénétrer dans la circulation sanguine, évitent-ils l'activation du complément potentiellement responsable de lésions? Pour comprendre cela, il faut se rappeler comment les cellules de l'hôte normalement en contact avec le plasma, empêchent l'activation du complément. Les cellules normales contiennent des protéines appelées **facteurs d'accélération de la dégradation (DAF)** qui réduisent l'activation du complément en empêchant le dépôt de C3 à la surface des membranes. Des expériences menées sur des schistosomes ont montré qu'ils sont capables d'incorporer les DAF de l'hôte dans leurs membranes. Ainsi, s'approprier les DAF est une façon pour les parasites de prévenir l'activation du complément dans le sang en utilisant le mécanisme propre aux cellules de l'hôte.

RÉACTIONS DE DÉFENSE CONTRE LA PHAGOCYTOSE

Les micro-organismes ont développé de très nombreuses stratégies pour lutter contre le phagocyte. Les efforts de l'hôte pour surmonter les réactions de défense des micro-organismes, sont sans cesse mis en échec. Les germes, une fois à l'intérieur des cellules, peuvent se développer à l'abri des anticorps ou de certaines substances antimicrobiennes.

Nous allons passer en revue quelques exemples de stratégies utilisées par les micro-organismes pour résister au pouvoir destructeur des cellules phagocytaires. Plusieurs étapes de la phagocytose sont touchées, depuis le recrutement des phagocytes jusqu'à leur action destructrice (Tableau 8.2).

Inhibition du recrutement des phagocytes

Nous avons déjà vu que certains micro-organismes empêchent l'activation du complément; de ce fait, les chimiotaxines ne sont pas libérées et les polynucléai-

Tableau 8.2. Mécanismes microbiens d'échappement à la phagocytose[a]

Activité anti-phagocytaire	Mécanisme	Exemples
Echappement à la phagocytose		
« Diversion »	Activation du facteur C5a du complément	Streptocoques Entérobactéries
	Leucoaggrégation	
	Séquestration dans le poumon	
« Échappement »	Capsule visqueuse entourant les micro-organismes	Pneumocoques, méningocoques *Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis,* etc...
	Protéine M	Streptocoques du groupe A
	Pili	Gonocoques
« Reddition »	Libération d'adénylate cyclase conduisant à des taux élevés d'AMPc; dépression de toutes les fonctions du phagocyte	*Bordetella pertussis* (toxine)
« Paralysie »	Rend les cellules insensibles aux facteurs chimiotactiques	*Capnocytophaga*
	Induction d'inhibiteurs de la migration	Bacille de la tuberculose
	Inactivation des chimiotaxines (C5a)	Bacille de la lèpre
Après la phagocytose		
« Destruction »	Lyse membranaire	Streptocoques (streptolysine O) *Pseudomonas* (exotoxine A) *Staphylococcus aureus* (α toxine)
Indifférence (résistance aux enzymes lysosomiales)	?	*Salmonella typhimurium* Mycobacteria sp. *Leishmania sp.*
Inhibition (inhibition de la fusion phagosome-lysosome)	?	Bacille de la tuberculose
	?	*Toxoplasma*
Inhibition (inhibition de la destruction oxydative)	Inhibition de l'éclatement respiratoire	Salmonelles virulentes *Legionella pneumophila*
	Destruction du H_2O_2 par la catalase	*Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus* Rickettsies
Echappement (du phagosome vers le cytoplasme)	Phospholipase?	Virus de la grippe
	?	

[a]Modifié à partir d'un tableau de Mark Klempner.

res ne sont pas attirés. D'autres micro-organismes inhibent directement la mobilité des polynucléaires neutrophiles et l'action des chimiotaxines, éléments essentiels pour une bonne réponse phagocytaire. C'est le cas de *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche. Il produit une toxine qui augmente le taux d'AMP cyclique des polynucléaires neutrophiles (Chapitre 20) et entraîne une paralysie de ces cellules. *B. pertussis* sécrète également une autre toxine qui diminue la migration des monocytes.

Destruction des phagocytes par les microbes

De nombreuses bactéries pathogènes produisent des exotoxines appelées **leucocidines** qui détruisent les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Ces produits solubles fonctionnent à distance et peuvent ainsi protéger les bactéries avant que les phagocytes ne les approchent. Cependant, dans de nombreux cas, les germes détruisent les cellules après avoir été ingérés. En fait, tout se passe comme si le phagocyte « se suicidait » en déclenchant la phagocytose. Des exemples de leucocidines sont donnés en détail dans le chapitre traitant des toxines bactériennes (Chapitre 9). Il faut savoir que les producteurs de leucocidines sont des bactéries très invasives - ex: les *Pseudomonas*, les staphylocoques, les streptocoques du groupe A, et *Clostridium perfringens*.

Comment les micro-organismes échappent-ils à l'ingestion?

Le moyen de défense majeur des germes, vis à vis de la phagocytose, est la capsule. Il est intéressant d'observer au microscope une préparation de polynucléaires neutrophiles vivants et de pneumocoques encapsulés. Chaque fois qu'un polynucléaire neutrophile essaye d'englober un pneumocoque, la bactérie encapsulée s'échappe.

Tout change lorsqu'une petite quantité d'antisérum spécifique est ajoutée. Dès lors, les polynucléaires neutrophiles n'ont aucun mal à englober les pneumocoques opsonisés. Ainsi, les anticorps anticapsulaires assurent-ils une immunité protectrice vis à vis de l'infection par des bactéries encapsulées. Cependant, les bactéries ont développé des stratégies pour s'opposer à l'opsonisation soit par le complément, soit par des anticorps spécifiques. Tout mécanisme inhibant l'activation du complément (voir ci-dessus) ou la synthèse et l'activité des anticorps (voir ci-dessous) réduit la probabilité d'opsonisation.

Les staphylocoques, les streptocoques et probablement d'autres bactéries ont développé un mécanisme pour réduire l'opsonisation même quand les anticorps sont présents; Ils fabriquent un composant de surface, la **protéine A**, qui fixe les molécules d'IgG par le « mauvais côté », c'est-à-dire le fragment Fc. Ces anticorps ne peuvent plus fonctionner comme des opsonines puisque leur fragment Fc ne peut plus se lier aux récepteurs Fc des phagocytes et que le fragment Fab «flotte» librement. On ne connaît pas l'importance de ce mécanisme dans les infections.

Comment les micro-organismes survivent-ils à l'intérieur des phagocytes?

Les micro-organismes possèdent de nombreux moyens de survie une fois captés par les cellules hôtes. Ils peuvent entrer dans le cytoplasme, inhiber la

fusion des lysosomes avec les phagosomes, ou résister aux mécanismes de destruction oxydatifs ou non oxydatifs des leucocytes. Nous allons voir ces mécanismes en détail ci-dessous.

Le cytoplasme: lieu d'échappement

Les trypanosomes de la maladie de Chagas ou les rickettsies de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses traversent la membrane de la vésicule phagocytaire ou **phagosome**, et pénètrent dans le cytoplasme. Dans la mesure où les lysosomes ne peuvent déverser leur contenu dans le cytoplasme, les micro-organismes sont maintenant protégés des enzymes lysosomiales. On ne sait pas très bien comment les micro-organismes sortent des phagososmes, bien que l'on ait mis en évidence chez les rickettsies une phospholipase liée à la membrane qui pourrait fragiliser la membrane du phagosome.

Inhibition de la fusion du lysosome et du phagosome

Lorsque les lysosomes fusionnent avec les phagosomes, ils libèrent des enzymes puissantes qui ont une action destructrice sur les micro-organismes (Chapitre 6). L'inhibition de la fusion profite donc aux micro-organismes localisés à l'intérieur du phagosome (bacilles de la tuberculose, *Chlamydiae* ou légionnelles). Dans le cas du bacille de la tuberculose, cette inhibition semble induite par des glycolipides complexes appelés sulfatides. Mais on sait que l'inhibition de la fusion est due à la modification de la membrane du phagosome. Le micro-organisme doit participer à la modification en utilisant des composants qu'il sécrète ou qui sont présents à sa surface.

Résistance aux enzymes lysosomiales

Certaines micro-organismes sont naturellement résistants aux enzymes lysosomiales et peuvent survivre à l'intérieur des phagolysosomes, vésicules formées par la fusion des lysosomes avec les phagosomes. C'est le cas des leishmanies, protozoaires responsables de plusieurs maladies tropicales sévères. La résistance des leishmanies vis à vis des enzymes lysosomiales pourrait être due à la solidité de leur paroi et également à l'excrétion d'inhibiteurs d'enzymes. Le pH des phagolysosomes peut descendre jusqu'à 4, ce qui montre que les leishmanies peuvent se développer dans un environnement soumis à des conditions extrêmes.

Inhibition de la voie oxydative des phagocytes

Les micro-organismes disposent de différents moyens d'action. Les légionnelles inhibent la voie des hexoses monophosphate et la consommation de l'oxygène par les polynucléaires neutrophiles, réduisant ainsi le « burst » oxydatif utilisé par la cellule pour détruire les micro-organismes phagocytés. Les staphylocoques produisent une catalase puissante qui inhibe le péroxyde d'hydrogène nécessaire à la destruction oxydative.

Rôle des anticorps

Les anticorps dirigés contre les micro-organismes envahisseurs aident parfois à démanteler les mécanismes de survie de ces micro-organismes. C'est le cas des rickettsies recouvertes d'anticorps qui perdent leur capacité à traverser la membrane du phagosome; les lysosomes peuvent alors fusionner avec les phagosomes,

entraînant la destruction de ces micro-organismes. Dans ce cas, il faut noter que les anticorps n'inhibent pas la pénétration des micro-organismes dans les cellules, mais qu'ils interfèrent plutôt avec les étapes spécifiques suivantes.

MISE EN ÉCHEC DES RÉPONSES IMMUNES

Immunosuppression

Certaines infections entraînent une suppression des réponses immunitaires. L'hôte devient alors plus sensible aux autres agents infectieux ce qui complique considérablement le tableau clinique.

Au cours du SIDA, l'immunodéficience est particulièrement importante car le virus (**VIH, virus de l'immunodéficience humaine**) infecte la sous-population lymphocytaire T4 (inductrice - helper) (Chapitre 6). Le processus de l'infection est intimement lié au rôle immunologique de ces cellules. La déplétion des cellules T4 mène à l'effondrement du système immun. Il en résulte une lymphopénie, une hypersensibilité retardée diminuée, des réponses déficientes des cellules T aux antigènes, et une réduction du nombre des cellules T cytotoxiques dont la cible est constituée par les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus. Même la fonction des cellules B est perturbée, avec une production diminuée d'immunoglobulines spécifiques et une augmentation chaotique de la production d'immunoglobulines non spécifiques; paradoxalement, les patients atteints de SIDA peuvent avoir dans leur sang une quantité anormalement élevée d'immunoglobulines circulantes. Tous ces évènements entraînent l'apparition d'infections opportunistes et de tumeurs qui font du SIDA une maladie létale. Si l'échappement à la réponse immunitaire est un impératif pour le VIH, le processus atteint là une dimension particulière.

Les nombreuses interactions régulatoires des cellules immunocompétentes peuvent mal tourner lorsque des changements même minimes surviennent dans le réseau. On sait, depuis au moins 85 ans, longtemps avant le SIDA donc, que la rougeole peut entraîner une immunodépression. On a la preuve, par exemple, que la tuberculose est plus courante après de grandes épidémies de rougeole. Depuis, on a découvert que d'autres maladies virales peuvent être à l'origine d'une immunodépression, comme par exemple le virus de l'hépatite B ou celui de la grippe. Ces virus agissent de façon plus subtile que le VIH, affaiblissant la fonction des lymphocytes sans causer de changements majeurs dans leur structure. Les lymphocytes infectés par le virus de la rougeole in vitro, ne meurent pas mais ils perdent certaines de leurs fonctions, comme la capacité d'élaborer une réaction d'hypersensibilité retardée (Chapitre 7). Les cellules B infectées par le virus de la rougeole arrêtent de synthétiser et de relarguer des immunoglobulines. Cet effet est intrinsèque aux cellules B et n'est pas secondaire à l'action du virus sur les cellules T ou sur les macrophages.

Dans certains cas, l'immunodépression est le résultat de l'inhibition de la synthèse de lymphokines. Des expériences récentes utilisant des leishmanies, ont montré que lorsqu'on cultive ces parasites à l'intérieur de macrophages, ils inhibent la production d'interleukine-1. L'effet est très net car l'interleukine-1, produit essentiel des macrophages infectés, est à l'origine de toute une série d'évènements immunologiques et inflammatoires qui conduisent à l'éradication de l'infection (Chapitre 6). Ces constatations sur le rôle de l'interleukine-1 corroborent une observation ancienne faisant état de l'absence de réponse des cellules T dans la leishmaniose viscérale. Ce parasite semble aller encore plus loin dans les phénomènes d'échappement vis à vis de la réponse immune en

supprimant la capacité des macrophages à fabriquer des produits du CMH de classe 1 et 2, ce qui entraîne une dépression importante de l'immunité à médiation cellulaire.

L'infection des lymphocytes par les micro-organismes n'entraîne pas forcément une immunodépression. Un grand nombre de micro-organismes infectent les tissus lymphoïdes sans causer de perturbations du système immunitaire de l'hôte. C'est le cas des bactéries responsables de la fièvre typhoïde ou de la brucellose qui vivent un certain temps dans les ganglions sans induire d'immunodépression notable.

Modification des antigènes de surface

Certaines bactéries, certains virus ou protozoaires sont capables de faire échouer la reconnaissance immune en modifiant leurs antigènes de surface. C'est le cas par exemple, des trypanosomes, des gonocoques, des agents des fièvres récurrentes et des virus de la grippe (Chapitre 14).

CAS DES TRYPANOSOMES

Un des exemples les mieux étudiés de variation antigénique est celui du protozoaire responsable de la maladie du sommeil, *Trypanosoma brucei*. Le parasite infecte l'homme et les animaux domestiques et se retrouve au niveau du sang et des liquides interstitiels. Les trypanosomes sont donc exposés aux anticorps circulants. Ils sont recouverts d'un épais revêtement protéique appelé **glycoprotéine variable de surface**, qui subit des changements antigéniques périodiques durant l'infection. Ces parasites possèdent plusieurs centaines de gènes qui codent pour différents antigènes mais qui en expriment seulement un à la fois (Chapitres 49 et 50). Quand des anticorps contre un type antigénique sont fabriqués, le nombre de parasites dans le sang diminue brutalement, mais ils sont rapidement remplacés par d'autres parasites ayant un type antigénique différent. Plusieurs parasites possédant un type antigénique différent peuvent se succéder chez un même hôte. Il ne peut donc pas se développer d'immunité protective contre une stratégie si perfectionnée.

LE GONOCOQUE ET SES ADHÉSINES

Comme le trypanosome (cellule eucaryote), certaines bactéries peuvent également induire une modification de leurs antigènes de surface. Le gonocoque en est un exemple; il subit des variations périodiques de la piline, protéine constitutive de ses pili qui joue un rôle dans l'attachement aux cellules hôtes (Chapitre 3 et 14). En plus des changements dans l'antigénicité de la piline, les protéines majeures de la membrane externe des gonocoques peuvent aussi varier. Ainsi, la surface de ces micro-organismes montre au système immunitaire de l'hôte, un profil antigénique hautement variable.

LA GRIPPE ET LA VARIATION ANTIGÉNIQUE DES VIRUS *INFLUENZAE*

La capacité du virus de la grippe à se manifester régulièrement au sein d'une même population est due aux variations antigéniques qu'il subit. C'est l'obstacle majeur au développement d'un vaccin véritablement efficace contre la maladie. Les changements mineurs sont appelés **dérives antigéniques**, et surviennent tous les 2 ou 3 ans. Les changements majeurs, appelés **sauts antigéniques**, surviennent environ tous les 10 ans. Ces changements impliquent deux protéines de surface, une **hémagglutinine** qui joue un rôle dans la liaison aux récepteurs de la surface des cellules, et la **neuraminidase** qui modifie ces récepteurs. Nous

verrons dans le Chapitre 35 comment ces protéines sont impliquées dans l'attachement et la pénétration du virus.

Protéolyse des anticorps

Un certain nombre de bactéries (gonocoques, méningocoques, *Haemophilus influenzae*, et quelques streptocoques pathogènes de la bouche) fabriquent des protéases extracellulaires qui inactivent spécifiquement les IgA sécrétoires. Elles les clivent au niveau de la région charnière pour donner des fragments complets mais relativement inefficaces. Les IgA sont les immunoglobulines les plus représentées au niveau des surfaces muqueuses de l'homme et sont constituées de deux sous-classes, les IgA1 et les IgA2. On ne connaît pas l'importance relative de ces deux sous-classes, on sait seulement que seule la sous-classe 1 est clivée par ces protéases. Les protéases agissant sur les IgA1 de différentes bactéries sont toutes très spécifiques mais elles ont des différences biochimiques et génétiques qui suggèrent que cette propriété a évolué de façon indépendante. Les protéases sont présentes sous une forme active dans les tissus et les liquides infectés par les bactéries qui les produisent. Les mêmes micro-organismes, dépourvus de pouvoir pathogène, ne produisent pas de protéases. Cela montre, même si ce n'est pas prouvé, que les protéases des IgA jouent un rôle dans la pathogénie.

On sait que, dans certains cas, lorsqu'un micro-organisme clive des IgA, il garde le fragment Fab attaché à sa surface, ce qui masque ses propres antigènes et les protège des molécules d'anticorps intactes. Ce phénomène a été appelé fabulation (de « Fab ») et peut servir à protéger les micro-organismes des anticorps. Il se peut que ce mécanisme de fabulation soit plus répandu qu'on ne le croit parmi les pathogènes.

Latence virale

Plus l'infection est chronique, plus les mécanismes d'échappement du microbe doivent durer longtemps. Prenons le cas du virus de l'herpès. Pour échapper aux mécanismes de défense existant dans le sang, il ne pénètre pas dans le liquide extra-cellulaire mais se déplace d'une cellule à l'autre par l'intermédiaire de ponts cytoplasmiques. Ce mécanisme d'échappememnt appelé latence, permet aux virus de résider à l'intérieur des cellules nerveuses même s'ils n'y prolifèrent pas (Chapitre 40). De cette manière, ils ne sont affectés ni par les anticorps, ni par l'immunité à médiation cellulaire ou par l'interféron. Ils peuvent survivre durant de longues périodes en présence de mécanismes de défense de l'hôte bien développés. Ce n'est que lorsque les défenses de l'hôte se seront atténuées que les virus pourront à nouveau se réactiver.

LECTURES CONSEILLÉES

Cox FEG. How parasites evade the immune response. Immunology Today 1984;5:29.

Haywood AM. Patterns of persistent viral infections. N Engl J Med 1986;315:939-948.

Johnston RB Jr. Recurrent bacterial infections in children. N Engl J Med 1984;310:1237-1243.

Parsons M, Nelson RG, Agabedian N. Antigenic variation in African trypanosomes: DNA rearrangements program immune evasion. Immunology Today 1984;5:43-50.

Seifert HS, So M. Genetic mechanisms of bacterial antigenic variation. Microbiol Rev 1988;52:327-336.

Les toxines bactériennes 9

David Schlessinger et Moselio Schaechter

DÉFINITIONS

Les toxines, comme les antibiotiques, sont des « armes biologiques ». Les antibiotiques affectent les micro-organismes, alors que les toxines sont dirigées contre nous. Les toxines bactériennes sont des substances solubles qui altèrent le métabolisme normal des cellules de l'hôte. Elles caractérisent certaines maladies bactériennes et sont responsables des principaux signes et symptômes observés. L'étude de leur fonctionnement nous aide à comprendre la physiopathologie de nombreuses maladies infectieuses, ainsi que certains processus normaux. Nous connaissons le fonctionnement de quelques toxines en détail, les autres font encore l'objet d'études. Les différentes toxines seront abordées individuellement dans les chapitres traitant plus particulièrement des bactéries pathogènes qui les sécrètent. Nous nous limiterons, ici, aux bases du fonctionnement des toxines bactériennes. Traditionnellement, on associe les toxines aux maladies bactériennes, mais il se peut qu'elles jouent un rôle important dans certaines maladies causées par des champignons, des protozoaires ou des vers.

Exotoxines et **endotoxines** sont très différentes. Les exotoxines sont des protéines produites par les bactéries et sécrétées dans le milieu environnant, mais elles sont parfois liées à la surface bactérienne et libérées lors de la lyse. Les endotoxines, par contre, correspondent aux lipopolysaccharides de la membrane externe des bactéries Gram négatif et se comportent comme des toxines dans certaines conditions seulement.

Les exotoxines bactériennes sont de spécificité variable; les unes agissent sur certains types de cellules uniquement, alors que les autres affectent une grande variété de cellules ou de tissus. Certaines bactéries fabriquent une seule toxine, d'autres une dizaine (Tableau 9.1). (Le pneumocoque, par contre, n'en fabrique pas et provoque des maladies par des mécanismes qui ne nécessitent pas la présence de toxines). Le rôle des toxines dans le processus de l'infection suscite les questions suivantes:

- La toxine purifiée produit-elle des lésions? (chez l'animal ou en culture cellulaire)
- La virulence est-elle corrélée quantitativement à la production de toxine?
- Un anticorps spécifique (anti-toxine) peut-il empêcher ou diminuer les manifestations de la maladie?
- Si la production de toxine est diminuée par une mutation chez le pathogène, le processus de la maladie en est-il affecté?

L'importance de la toxine étant démontrée, on peut s'interroger sur son fonctionnement:

- Quel est son mécanisme d'action?
- Pourquoi est-elle spécifique de certaines cellules ou tissus?

Tableau 9.1. Les principaux micro-organismes toxinogènes.

Toxine	Effets	Mécanisme
Bacillus anthracis		
Antigène protecteur	Nécessaire à d'autres toxines	Fragments «B»
Facteur engendrant un oedème	Oedème	Adénylate cyclase interne; dépendante de la calmoduline
Facteur létal	Oedème pulmonaire	Détruit certaines cellules (les trois facteurs associés entraînent une perméablilité vasculaire et une neurotoxicité)
Bordetella pertussis		
Adénylate cyclase	Inhibe et détruit les leucocytes	Adénylate cyclase; peut être calmoduline-dépendante
Toxine de *B. pertussis*	Nombreux effets hormonaux	ADP-ribosylation de la protéine G
Cytotoxine trachéale (autres)	Détruit les cellules ciliées	?
Campylobacter jejuni		
Entérotoxine	Diarrhée	Ressemble à la toxine du choléra
Clostridium botulinum		
Toxine botulinique	Neurotoxine	Bloque les jonctions neuromusculaires Paralysie flasque présynaptique
Clostridium difficile		
Entérotoxine	Diarrhée hémorragique	Agit au niveau des membranes
Cytotoxine	Cytoplasmique; les cellules perdent leurs filaments	
Clostridiun		
α-toxine	Nécrose dans la gangrène gazeuse; cytolytique, létale	Phospholipase C
β-toxine	Entérite nécrotique	?
Entérotoxine (autres)	Poison alimentaire; diarrhée	Cytotoxine; altère les membranes
Clostridium tetani		
Toxine tétanique	Paralysie spastique	Inhibe la GABA et la libération de glycine à partir des terminaisons nerveuses des synapses inhibitrices
Corynebacterium diphteriae		
Toxine diphtérique	Détruit les cellules	ADP-ribosyle le facteur d'élongation 2
Escherichia coli (et souvent d'autres bactéries intestinales)		
Entérotoxines thermolabiles	Diarrhée	Identique à la toxine du choléra
Cytotoxine	Colite hémorragique	Ressemble à la toxine de shigelle
Legionella pneumophila		
Cytotoxine	Lyse les cellules	?
Listeria monocytogenes		
Listeriolysine	Dégâts membranaires	Ressemble à la streptolysine O
Pseudomonas aeruginosa		
Exotoxine A (autres)	Détruit les cellules	Ressemble à la toxine diphtérique
Shigella dysenteriae		
Toxine de shigelle	Détruit les cellules	Inactive les ribosomes 60S
Staphylococcus aureus		
α-toxine	Hémolytique, destruction des leucocytes, paralysie des muscles lisses	Formation de pores par lyse des membranes
β-toxine	Cytolytique	Sphingomyélinase
γ-lysine	Cytolytique	Action identique à celle d'un détergent
Entérotoxines	Poison alimentaire (hématémèse, diarrhée)	Superantigènes
Toxine(s) du syndrome du choc toxique	Fièvre, maux de tête, arthralgies, neutropénie, rash cutané	Médiée par l'induction de l'IL-1
Toxine exfoliante (autres)	Décollement de la peau («syndrome de Lyell»)	?
Streptococcus pneumoniae		
Pneumolysine	Cytolysine	Identique à la streptolysine O
Streptococcus pyogenes		
Streptolysine O	Cytolysine	A pour cible le cholesterol
Toxine érythrogène (autres)	Fièvre, neutropénie, rash cutané ou scarlatine	Médiée par l'IL-1
Vibrio cholerae		
Toxine cholérique (autres)	Diarrhée	Activation de l'adénylate cyclase indépendante de l'hormone
Yersinia enterocolitica		
Entérotoxine thermostable	Diarrhée	Identique à *E. coli*

- Le pathogène fabrique-t-il d'autres toxines? Ces toxines interagissent-elles les unes avec les autres?

A ces questions, seules quelques réponses ont pu être apportées. En effet, tout est simple lorsqu'une seule toxine est à l'origine des symptômes d'une maladie. C'est le cas dans le choléra, la diphtérie, le tétanos ou le botulisme. En revanche, de nombreuses bactéries pathogènes, telles que les staphylocoques et les streptocoques, fabriquent plusieurs toxines. Il est alors difficile de distinguer la part de chacune d'elles dans la pathogénicité.

PRODUCTION DES TOXINES

Les toxines, comme les antibiotiques occupent une place ambivalente dans la vie des micro-organismes qui les produisent. D'un côté elles ne sont pas indispensables à leur croissance; mais d'un autre côté, elles peuvent être essentielles à leur survie et à leur diffusion dans certaines conditions.

Les gènes codant pour les toxines sont souvent portés par des séquences d'ADN, plasmides ou bactériophages tempérés, qui ne sont pas indispensables (gènes codés par des phages, ceux codant pour les toxines de la diphtérie, du botulisme ou de la scarlatine). Les gènes qui codent pour la synthèse des toxines d'*E. coli* (responsables de diarrhée) ou de toxines de staphylocoques (responsables du syndrome de Lyell) sont d'origine plasmidique. La localisation de ces gènes sur des éléments d'ADN mobiles assure la diffusion rapide de la capacité de production de toxines à des bactéries non toxinogènes. Mais on peut supprimer cette propriété en « curant » les bactéries de leurs plasmides ou de leurs prophages. C'est un moyen simple de fabriquer des bactéries non toxinogènes qui sont par ailleurs identiques à celles qui produisent des toxines.

Les toxines peuvent être produites de façon continue par les bactéries en croissance, ou lorsque les cellules entrent en phase stationnaire. Certains antibiotiques ou d'autres « métabolites secondaires », sont souvent fabriqués lorsque la croissance s'arrête ou ralentit. Ces toxines aident la bactérie à obtenir des nutriments devenus rares. La toxine diphtérique, par exemple, est produite uniquement quand les bacilles manquent de fer. Il existe très peu de fer à l'état libre dans les tissus normaux, c'est donc un bon moyen pour les bactéries d'en obtenir à partir des cellules détruites par la toxine.

Les bactéries, lorsqu'elles sporulent, libèrent parfois des toxines au cours de la formation de spores. Elles peuvent alors se lyser, ce qui conduit à la libération de protéines cytoplasmiques y compris de toxines (toxines du botulisme, de la gangrène gazeuse, ou du tétanos, tous membres du genre *Clostridium*). Dans un environnement hétérogène, comme une blessure contaminée, certaines bactéries sont en phase de croissance, d'autres sporulent. Ce qui signifie que les toxines sont produites de façon continue durant toute la durée de l'infection.

MÉCANISME D'ACTION

Certaines toxines agissent **localement** et participent à la survie des bactéries, en détruisant les leucocytes, par exemple. D'autres aident les bactéries à diffuser dans les tissus de l'hôte en dégradant les protéines de la matrice du tissu conjonctif. Il existe encore d'autres toxines qui **disséminent** loin de leur lieu de synthèse. C'est le cas de la toxine diphtérique, qui est fabriquée dans la gorge mais agit à distance (coeur, cerveau). Notons que ni le mécanisme, ni le site d'action d'une toxine ne sont prévisibles. On ne comprend pas non plus quel est l'intérêt pour les bactéries de fabriquer des toxines, surtout des toxines qui agissent à distance. Une chose est sûre, c'est que ces toxines les aident à se développer et à survivre.

Les toxines bactériennes agissent à des taux extrêmement faibles et sont parmi les substances biologiques les plus puissantes que l'on connaisse. Un gramme de toxine tétanique, botulinique, ou de toxine produite par les shigelles, est suffisant pour tuer 10 millions de personnes. Il en faut cent fois plus pour parvenir au même résultat avec la toxine diphtérique, et mille fois plus avec les autres toxines (par exemple la toxine A de *Pseudomonas*).

Les toxines agissent de plusieurs manières (Tableau 9.1); Certaines lysent les cellules de l'hôte, d'autres arrêtent la croissance bactérienne, ou encore exagèrent les mécanismes physiologiques normaux. En déprimant ou en augmentant des fonctions particulières, les toxines peuvent tuer l'hôte sans détruire directement ses cellules. Par exemple, la toxine tétanique paralyse l'organisme sans affecter l'intégrité des neurones cibles. La toxine cholérique, quant à elle, détourne un processus sécrétoire normal, en utilisant un mécanisme régulatoire des cellules épithéliales de l'intestin. Cela se traduit par l'énorme perte d'eau qui caractérise le choléra. Il n'y a aucune lésion anormale, la toxine agissant par amplification d'un processus normal.

Les toxines qui aident les bactéries à diffuser dans les tissus

Certaines toxines contribuent à l'apparition de la maladie sans destruction cellulaire. Cela inclue les enzymes de dégradation qui fonctionnent en tant que **facteurs de diffusion**, en facilitant la dispersion des micro-organismes infectants. Par exemple, certains streptocoques sécrètent une **hyaluronidase** qui détruit l'acide hyaluronique, substance de base du tissu conjonctif. Les bactéries sécrètent aussi une **DNAse**, qui fluidifie le pus rendu visqueux par l'ADN libéré des leucocytes morts. Une protéase streptococcique, la **streptokinase**, clive un précurseur de l'activateur du plasminogène pour le rendre actif. Le plasminogène est alors converti en plasmine, sérum protéase qui, en retour, attaque les caillots de sang. La streptokinase peut ainsi éliminer les barrières de fibrine se trouvant sur le chemin des streptocoques envahisseurs.

On a attribué des rôles similaires aux **collagénases** et aux **élastases** produites par d'autres bactéries. De tels « attendrisseurs de viande » sont des formes non régulées d'enzymes, existant aussi chez les sujets non infectés, mais dont l'activité est normalement sous contrôle.

Les toxines qui lysent les cellules

Il existe un grand groupe de toxines qui détruisent les cellules de l'hôte en lysant leur membrane. Elles agissent habituellement (a) comme des lipases ou (b) en s'insérant dans la membrane pour former des pores.

Un exemple de toxine agissant comme une lipase est donné par la **lécithinase** produite par des bactéries du genre *Clostridium*, responsables de gangrène gazeuse. Cette enzyme lyse les cellules sans discrimination car son substrat, la phosphatidylcholine (lécithine) est ubiquitaire dans les membranes des mammifères. Plusieurs toxines ayant ces caractéristiques sont appelées **hémolysines** car elles sont en général dosées par leur capacité à lyser les hématies. Cela ne veut pas dire toutefois, qu'elles ne détruisent que ces cellules. Elles ont souvent comme cible, les leucocytes aussi. Grâce à l'action de ces toxines, les micro-organismes éliminent les défenses de l'hôte et, créent un milieu anaérobie, nécrotique, riche en nutriments, dans lequel ils se développent.

L'autre classe de toxines détruit la membrane en s'y insérant pour former des **pores protéiques**. Ces canaux rendent la membrane plus perméable, l'eau pénètre dans le cytoplasme, et les cellules commencent à gonfler. Au bout d'un moment, la cellule finit par éclater. Même à des concentrations trop faibles pour provoquer la lyse, les fonctions cellulaires peuvent être sévèrement atteintes par

les petites perturbations de la perméabilité membranaire, responsables de la fuite de potassium, ion indispensable à la synthèse protéique et à la survie de la cellule. De faibles quantités de ce type de toxine vont donc inhiber efficacement la fonction des phagocytes, première ligne de défense de l'hôte. Il faut insister sur le fait que ces toxines ne sont pas des enzymes, mais elles forment des canaux non sélectifs pour l'eau et pour les ions, des « ionophores », un peu à la manière de certains antibiotiques.

Cette fuite d'ions et les dégâts qui en découlent, s'observent pour de nombreuses toxines. Le mécanisme est identique à celui du complexe d'attaque membranaire du complément (Chapitre 6). Ce dernier constitue des pores formés d'aggrégats de facteur C9 non repliés et d'autres composés en forme de beignets qui sont résistants aux protéases et aux détergents. Cette structure fortifiée se retrouve chez de nombreuses toxines qui forment des pores. Sa résistance contribue très probablement à assurer la stabilité de la toxine à la surface de la cellule.

LA TOXINE α DES STAPHYLOCOQUES

La toxine α de *staphylococcus aureus* est un exemple de toxine élaborant des **pores homogènes**, c'est à dire que chaque pore est constitué par le même nombre de molécules protéiques. Une protéine ayant un poids moléculaire de 34000 daltons forme des hexamères ayant un diamètre externe de 8,5 à 10 nm et un conduit interne de 2 à 3 nm de large, ce qui est plus que suffisant pour permettre le libre passage de la plupart des métabolites (cf. MAC - Fig. 6.5).

Parmi les conséquences spécifiques de l'action de cette toxine, il faut citer l'agrégation des plaquettes et le rétrécissement des petits vaisseaux sanguins, aboutissant à la nécrose tissulaire. La toxine α, de même que le facteur C9 du complément, est dénaturée par le contact avec les lipoprotéines sériques de faible densité. Ce phénomène fait penser qu'il peut se produire une neutralisation « non immunologique » in vivo.

LA STREPTOLYSINE O DU STREPTOCOQUE

Les toxines formant des pores de cette autre classe sont **hétérogènes** c'est à dire qu'elles forment des pores de taille différente et qui sont constitués d'un nombre variable de molécules de monomères. Le prototype de cette classe est la **streptolysine O**, l'une des toxines produites par certains streptocoques. La streptolysine O (O pour « oxygen-labile »), se lie au cholestérol de la membrane des cellules. La toxine libre peut être inactivée par le cholestérol, mais pas lorsqu'elle est incorporée dans la membrane. Elle est formée de monomères de 89000 daltons, qui forment avec le cholestérol de grands bâtonnets incurvés. Le diamètre des canaux qui en résultent peut mesurer jusqu'à 30 nm. Les agrégats sont assez gros pour être facilement visibles en microscopie électronique et on peut mettre en évidence les pores à la fois sur le feuillet interne et sur le feuillet externe de la membrane.

Pour des raisons inconnues, la streptolysine O lyse les hématies mais pas les polynucléaires neutrophiles ou les macrophages. Toutefois, ces leucocytes sont détruits par de faibles quantités de toxine car elle agit de préférence sur les membranes des lysosomes, libérant ainsi les enzymes hydrolytiques. Cela entraîne des dommages au niveau du contenu cytoplasmique et conduit à la mort cellulaire. De plus, les enzymes lysosomiales libérées lors de la destruction des polynucléaires neutrophiles lèsent le tissu environnant. Les pores fabriqués par les toxines n'ont pas besoin d'être larges ou bien définis. C'est ainsi qu'*E. coli* fabrique une toxine qui se lie à la membrane sous forme de monomères, mais qui permet quand même le passage des ions. Des « minipores » peuvent donc être très efficaces.

Qu'advient-il de ces pores? A faible concentration, ils peuvent être réparés. Dans la mesure où les polynucléaires neutrophiles peuvent se débarrasser des

composants associés à la membrane, ils peuvent probablement se débarrasser aussi des canaux formés par les toxines. Mais en général, ces canaux résistent longtemps à l'attaque protéolytique.

Les toxines qui bloquent la synthèse protéique

Au contraire des toxines qui agissent sur la surface des cellules et qui sont très différentes, en structure et en mode d'action, celles qui agissent à l'intérieur de la cellule montrent un certain nombre de similarités (Fig. 9.1). (a) La plupart d'entre elles sont formées de deux portions: l'une impliquée dans la fixation sur la membrane cellulaire, l'autre responsable de l'activité toxique. Chez certaines toxines, ces deux activités sont portées par une seule chaîne polypeptidique; chez d'autres, elles sont portées par deux chaînes différentes. Ces chaînes sont appelées **A** pour « active » et **B** pour « binding » et les toxines sont appelées **toxines AB**. (b) La fixation sur la membrane peut être suivie par une endocytose médiée par un récepteur et une internalisation de la toxine, bien que certains chercheurs proposent une alternative qui est le passage direct à travers un pore. (c) La portion A est souvent encore latente après la captation. Elle peut être activée par clivage protéolytique et réduction des ponts disulfure. C'est le cas des toxines de la diphtérie, du choléra, du tétanos et des shigelles, qui sont toutes synthétisées à l'état de précurseurs inactifs et qui doivent être activées pour devenir toxiques. (d) Finalement, beaucoup de ces toxines ont un mode commun de fonctionnement; elles catalysent le transfert du groupement adénosine diphosphate (ADP) du coenzyme NAD vers les protéines cibles. On peut citer comme exemple d'**ADP-ribosyltransférase**, la toxine diphtérique, la toxine cholérique, et l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa*.

LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

La toxine diphtérique, une des toxines bactériennes les mieux étudiées, est une chaîne polypeptidique unique constituée de deux portions, A et B. On trouve le récepteur pour la portion B sur la membrane de toutes les cellules des espèces sensibles. Lorsque la toxine se lie à ce récepteur, la molécule est clivée au niveau d'un site sensible aux protéases entre les portions A et B, qui restent associées de façon covalente par un pont disulfure. Le complexe récepteur-toxine pénètre entièrement dans la cellule par endocytose médiée par un récepteur, comme cela se passe avec les hormones et certains virus. Une fois la toxine introduite dans la cellule, la réduction des ponts disulfure sépare les portions A et B. Les conditions acides qui existent à l'intérieur des vésicules endosomales favorisent l'insertion de la portion B dans la membrane endosomale. Cela va faciliter le passage du fragment A à l'intérieur du cytosol. Ainsi, pour que le fragment A pénètre dans le cytoplasme et commence son action toxique, il faut à la fois une endocytose (passage à travers la membrane cellulaire) et une translocation membranaire (des vésicules dans le cytoplasme).

Le fragment A est résistant à la dénaturation et vit longtemps à l'intérieur des cellules. Cela contribue, en partie, à sa puissance; une seule molécule peut tuer une cellule. La destruction s'opère par un mécanisme spécifique de modification de protéines, « l'**ADP-ribosylation** ». De nombreuses toxines sont capables d'effectuer ce genre de réaction; la toxine diphtérique et les exotoxines A de *Pseudomonas* ont une cible spécifique, le **facteur d'élongation 2** ou **EF2**, un facteur que l'on trouve dans les protéines eucaryotes et qui catalyse l'hydrolyse du guanosine triphosphate (GTP) nécessaire au mouvement des ribosomes sur l'ARNm. La réaction est la suivante:

$$\text{EF-2} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{ADPR—EF2} + \text{H}^+$$

où l'ADPR est l'adénosine diphosphate ribose.

EF-2 est le seul substrat connu pour la toxine diphtérique et pour l'exotoxine

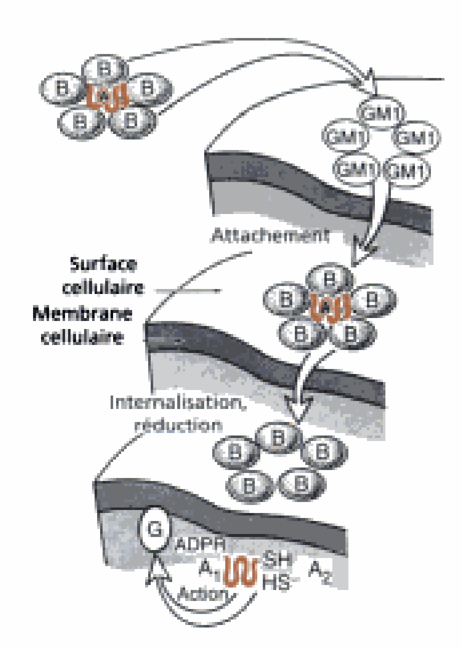


Figure 9.1. Activation de la toxine cholérique. On pense que le fragment B («binding») de la toxine s'incorpore dans la membrane en se fixant à un récepteur gangliosidique (*GM1*) et que le fragment A («active») pénètre dans la cellule.

A de *Pseudomonas*. La raison de cette spécificité est que EF-2 contient une modification rare au niveau d'un résidu histidine et c'est le site reconnu par ces toxines, pour l'ADP-ribosylation. Les cellules mutantes dans lesquelles cette histidine ne peut être modifiée, deviennent résistantes aux toxines. L'addition d'ADP-ribose inactive EF-2 et tue les cellules par un blocage irréversible de la synthèse protéique.

Toxines pharmacologiques

Nous allons parler ici des toxines qui fonctionnent en élevant ou en abaissant les fonctions des cellules mais dont l'action n'entraîne pas la mort des cellules cibles.

LES TOXINES ÉLEVANT LE TAUX D'AMP CYCLIQUE - LA TOXINE DU CHOLÉRA

Parmi les toxines qui ne détruisent pas les cellules, il en existe qui fonctionnent en **élevant la concentration d'AMP cyclique (AMPc)**. Les cellules phagocytaires sont souvent une cible importante, car un excès d'AMPc inhibe le chimiotactisme et la phagocytose, réduisant la capacité des cellules à tuer les micro-organismes. Le taux d'AMPc peut être augmenté de plusieurs façons. Certains pathogènes déversent l'AMPc directement, d'autres fabriquent une toxine qui altère l'activité de l'adénylate cyclase des cellules hôtes.

L'une des toxines les mieux étudiées qui modifie l'adénylate cyclase de l'hôte, est la **toxine cholérique**. Le tissu cible de cette toxine est l'épithélium de l'intestin grêle. La toxine possède des sous-unités A et B distinctes; le composant B a une affinité spécifique pour la muqueuse épithéliale intestinale. Comme pour la toxine diphtérique, la sous-unité A agit par « ADP-ribosylation » d'une protéine cible, qui, ici encore, est la GTPase. Dans ce cas, la protéine cible fait partie d'un complexe qui fabrique de l'AMPc. Lorsque la GTPase est modifiée par la toxine, la synthèse d'AMPc n'est plus régulée et elle est fabriquée en grosses quantités. Par un processus encore mal compris, ceci entraîne une perte liquidienne et une diarrhée profuse, caractéristiques du choléra.

On connaît en détail la structure de la toxine cholérique et son mécanisme d'action (Fig. 9.1). Le composant de liaison est constitué de cinq sous-unités B, en forme de beignet, visibles en microscopie électronique. Une sous-unité enzymatique A unique est située en partie sur le beignet et en partie à l'intérieur du trou central du beignet. La sous-unité A est synthétisée sous forme d'une chaîne unique qui est clivée après sécrétion, en deux morceaux, A_1 et A_2, reliés par des ponts disulfure. La toxine entière (les deux parties de la sous-unité A et les cinq parties de la sous-unité B) se lie à cinq récepteurs gangliosidiques, à la surface des cellules épithéliales intestinales. La partie A_1-A_2 pénètre alors dans la cellule et est clivée en deux fragments A_1 et A_2, par réduction des ponts disulfure. Le fragment A_1 est enzymatiquement actif et peut maintenant agir sur sa protéine cible.

Pour comprendre comment la toxine du choléra élève le taux d'AMPc, nous allons examiner comment ce composé est régulé à l'état normal. Le complexe de l'adénylate cyclase, qui inclue deux protéines, la **protéine G** et la cyclase, est lié à la membrane des cellules intestinales (Fig. 9.2). La clef de son fonctionnement est que la protéine G, protéine liant le GTP, a deux états conformationnels. Lorsqu'elle est lié au GTP, **elle stimule l'adénylate cyclase** pour donner l'AMPc; quand elle est liée au GDP, elle est inactive. Cet effet est normalement de courte durée, car la protéine G est également une **GTPase** qui clive le GTP en GDP. L'activité de l'adénylate cyclase est donc déterminée par un équilibre entre, d'une part la liaison du GTP avec la protéine G, et d'autre part l'hydrolyse du GTP en GDP par cette même protéine G.

Comment la toxine du choléra parvient-elle à élever le taux d'AMPc? La toxine du choléra favorise l'état « actif » de la protéine G. Elle agit par « ADP-

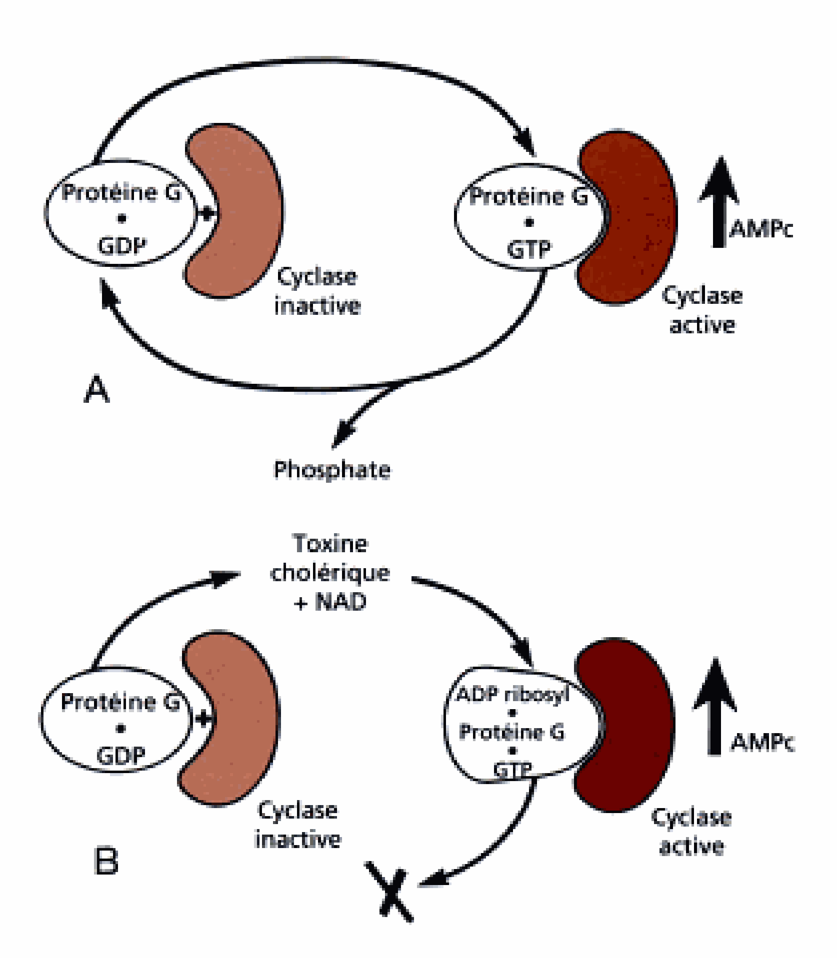


Figure 9.2. Action de la toxine cholérique. Les protéines G et R ainsi que la cyclase interagissent avec la membrane. **A.** La protéine G se lie au GTP, stimulée par le complexe protéine R-hormone. Une fois liée au GTP, la protéine G active l'adénylate cyclase. **B.** La toxine du choléra agit par «ADP-ribosylation» de la protéine G, qui, dans cet état, ne peut plus hydrolyser le GTP, mais reste liée à ce dernier. Il en résulte une production continue d'AMPc sous l'action de l'adenylate cyclase.

ribosylation » de la protéine G au niveau d'un résidu arginine. **La protéine G est alors bloquée dans une conformation qui stimule l'adénylate cyclase**. La synthèse continue d'AMPc provoque le mouvement de quantités massives de liquides à travers la membrane vers la lumière de l'intestin.

L'activation de l'adénylate cyclase par « ADP-ribosylation » est aussi une stratégie adoptée par d'autres entérotoxines responsables de diarrhées (toxine labile ou entérotoxine LT d'*E. coli)*. Il existe des toxines, comme celle produite par *Bordetella pertussis*, l'agent de la coqueluche, qui augmentent le taux d'AMPc dans les leucocytes. Cela provoque une diminution de la mobilité des leucocytes et de leur capacité à migrer vers les bactéries.

Les toxines qui bloquent la fonction nerveuse

Parmi les toxines les plus létales que l'on connaisse, figurent les toxines tétanique et botulinique (Tableau 9.1). Elles sont produites par les membres du genre *Clostridium*, bactéries anaérobies productrices de spores. Ces deux toxines agissent toutes deux sur le système nerveux. La toxine tétanique produit une contraction musculaire irréversible, tandis que la toxine botulinique bloque la contraction musculaire.

Les toxines tétanique et botulinique, comme la toxine diphtérique, sont constituées d'une chaîne unique polypeptidique (ayant un poids moléculaire d'environ 150.000 daltons) qui contient deux fragments, A et B. Elles se lient aux récepteurs gangliosidiques qui, dans ce cas, sont spécifiques du tissu nerveux. Ces toxines sont aussi activées par protéolyse et par réduction de ponts disulfure, et elles fonctionnent de façon intra-cellulaire. Leur puissance suggère qu'elles pourraient bien agir enzymatiquement, d'une manière analogue à la toxine diphtérique, mais ce n'est encore qu'une hypothèse.

LA TOXINE TÉTANIQUE

Les bacilles du tétanos diffusent rarement à partir des plaies, mais leur toxine agit, à distance, sur le système nerveux central. Le tétanos est l'un des meilleurs exemples de maladie résultant de l'action d'une seule toxine. Une fois liée à la membrane cellulaire, la toxine tétanique est internalisée, probablement par endocytose médiée par un récepteur, et se dirige le long des axones, vers la moelle épinière, par un mécanisme de transport rétrograde. Là, la toxine interfère avec la transmission synaptique en inhibant de préférence **la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs**, tels que la glycine au niveau des synapses inhibitrices. L'équilibre entre excitation et inhibition est de plus en plus altéré, ce qui provoque une contraction musculaire rigide. Alors que les bases physiologiques de l'action de la toxine sont comprises, les bases biochimiques demeurent inconnues et on ne sait pas pourquoi la toxine agit spécialement sur les synapses inhibitrices.

LA TOXINE BOTULINIQUE

Contrairement à la toxine tétanique, la toxine botulinique est rarement produite dans les blessures mais elle est fabriquée dans la nourriture contaminée conservée dans des conditions anaérobies (conserves mal stérilisées). La maladie est donc une véritable intoxication et ne requiert pas la présence des bactéries. La toxine botulinique n'est pas détruite par les protéases du tractus digestif, car elle est protégée, apparemment, par d'autres protéines avec lesquelles elle est complexée. En fait, les protéases intestinales activent la toxine, qui est une chaîne polypeptidique unique formée de deux fragments A et B.

Contrairement à la toxine tétanique, la toxine botulinique affecte les terminaisons nerveuses périphériques. Une fois la barrière intestinale traversée, elle est transportée dans le sang jusqu'aux jonctions neuro-musculaires. A ce niveau, elle peut se lier aux gangliosides situés sur les extrémités des nerfs moteurs, où elle est captée. Les étapes successives ne sont pas connues, mais elles provoquent un **blocage présynaptique de la libération d'acétylcholine**. L'interruption de la stimulation nerveuse entraîne une relaxation irréversible des muscles, conduisant à l'arrêt respiratoire.

PROTECTION IMMUNE CONTRE LES TOXINES

Les toxines étant des protéines étrangères, antigéniques, on peut penser qu'elles vont susciter une réaction immune. Dans le cas du tétanos, par exemple, la maladie ne protège pas contre une réinfection ultérieure, sans doute parce que la toxine est produite en quantité trop faible pour être un immunogène efficace. On a pu, cependant, utiliser avec succès la vaccination et le traitement par des antitoxines. Bien sûr, on ne peut susciter une immunisation active en injectant les toxines, mais il est possible de modifier chimiquement ces toxines, de manière à conserver leur immunogénicité et éliminer leur toxicité. De telles anatoxines sont communément utilisées pour la prévention de la diphtérie et du tétanos (dans le vaccin DTPolio - NdT). Des doses injectées dans les premiers mois de la vie sont efficaces, et des rappels tous les 10 ans suffisent à maintenir l'immunité. Les personnes vaccinées contre la toxine, pourront être infectées par les micro-organismes, mais elles ne feront pas de maladie grave.

La maladie active chez un sujet non vacciné peut être combattue par administration d'antitoxine. Cependant, une fois les toxines liées aux cellules, les antitoxines sont en général inefficaces car les toxines sont rapidement internalisées et ne sont plus accessibles aux molécules d'anticorps. Par conséquent, le traitement par les antitoxines doit être institué rapidement pour être utile. L'autre inconvénient de cette « immunisation passive » provient de l'origine animale des

antitoxines (cheval ou autre animal). L'administration d'antitoxine peut donc entraîner une réaction immunologique contre les protéines étrangères, appelée maladie sérique.

Les techniques d'ADN recombinant peuvent améliorer quelques-unes des procédures de vaccination et il est possible d'obtenir une immunisation avec des fragments de toxine fabriqués « sur mesure ». Les fragments B semblent être des candidats particulièrement prometteurs car les anticorps, en empêchant la fixation de la toxine, bloquent les étapes initiales de son action. En l'absence de fragment A, les fragments B sont inoffensifs et pourraient être administrés sans risque.

Toutes les maladies médiées par des toxines ne sont pas accessibles à la vaccination. La vaccination anticholérique systématique, en particulier, s'est avérée de peu de valeur dans le cas du choléra. La protection requiert la sécrétion intestinale d'IgA contre la toxine (pour empêcher son action) et contre les adhésines bactériennes (pour empêcher la colonisation). Les vaccins administrés par injection donnent une protection faible ou de courte durée, en partie parce qu'ils n'induisent pas la synthèse de quantités efficaces d'IgA. Des alternatives ont été proposées, basées sur le mode de fonctionnement de la toxine. L'une d'elles consiste à administrer oralement une préparation de sous-unités B, avec des vibrions cholériques tués. Cette procédure de vaccination produit une réponse d'IgA sécrétoires et semble apporter une protection. Une autre possibilité de vaccination est l'administration de « souches protectrices » mutantes qui ne synthétisent que la sous-unité B de la toxine mais qui sont capables de coloniser l'intestin grâce à leurs adhésines.

Certaines études actuelles ont pour objet l'utilisation de toxines dans un but thérapeutique; on peut par exemple coupler un anticorps spécifique avec une sous-unité A de la toxine. L'anticorps va servir à débusquer la cellule spécifique, et le fragment de toxine va la tuer. Les résultats de ces essais ont été jusqu'à présent peu concluants et ont montré l'existence de réactions secondaires. Néanmoins, l'idée d'utiliser les toxines dans un but thérapeutique est intéressante.

L'ENDOTOXINE: TOXINE ET IMMUNOSTIMULANT

L'endotoxine est le lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe des bactéries Gram négatif. Elle joue un rôle important dans les maladies provoquées par ces germes. A faibles doses, l'endotoxine entraîne l'apparition d'une série de **réactions d'alarme** - fièvre, activation du complément par la voie alterne, activation des macrophages, et stimulation des lymphocytes B. A fortes doses, elle produit un choc et peut même entraîner la mort. Le terme d'endotoxine est trompeur à deux points de vue. Elle n'est pas « endo » (interne) et n'est « toxine » qu'à forte dose. L'endotoxine provoque des réactions inattendues à l'origine de complications. Citons Lewis Thomas:

« L'exemple le plus spectaculaire des mécanismes de maîtrise de la maladie par l'hôte est fourni par l'éventail de réponses provoquées chez différents animaux par les endotoxines lipopolysaccharidiques des bactéries Gram négatif. La toxine microbienne ne semble même pas être toxique par elle-même. Bien qu'elle ait des effets puissants sur diverses cellules et tissus, tels que les polynucléaires, les plaquettes, les lymphocytes, les macrophages, le muscle lisse artériolaire, ainsi que sur les systèmes du complément et de la coagulation, tous ces effets ne représentent que des réponses parfaitement normales, des évènements survenant tous les jours dans la vie ordinaire. Ce qui rend la situation désastreuse, c'est que toutes ces réactions sont déclenchées en même temps par l'hôte, comme en réponse à une alarme. Elles ont pour conséquence la destruction étendue des tissus, comme dans la réaction généralisée de Shwartzman, ou bien encore, l'arrêt complet de la circulation sanguine comme dans le choc endotoxinique.

L'endotoxine diffère des exotoxines de plusieurs façons. Elle n'est pas une protéine, comme les exotoxines, c'est une molécule complexe avec des constituants chimiques que l'on ne retrouve pas ailleurs dans la nature. La plupart des exotoxines ont un mode d'action unique. L'endotoxine, elle, induit de nombreux changements pharmacologiques et immunologiques à faible et à forte concentration. Elle n'est pas encore parfaitement connue et son étude suscite de nombreuses controverses.

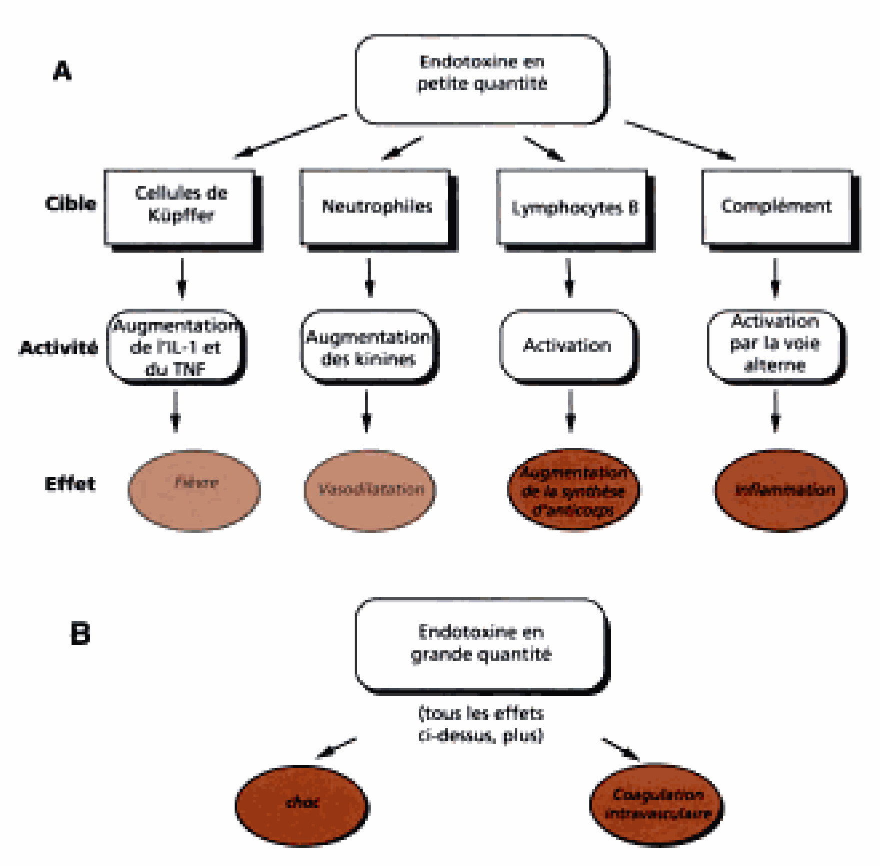
CARACTÈRES CHIMIQUES DE L'ENDOTOXINE

La chimie complexe de l'endotoxine ne nous éclaire pas sur la façon dont elle fonctionne. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, le lipopolysaccharide bactérien est composé de trois parties: un glycophospholipide appelé **lipide A**, un core constitué de sucres, d'éthanolamine ou de phosphate, et l'**antigène O**, qui est une longue chaîne latérale de sucres spécifiques d'espèce, souvent rares (Fig. 3.6). De ces constituants de la molécule, celui qui est actif est le lipide A, les autres jouant un rôle de transporteurs. Seul le lipide A est insoluble dans l'eau (car il est hydrophobe) et inerte, mais son activité est restaurée lorsqu'il est complexé, même avec des transporteurs artificiels de haut poids moléculaire comme les protéines. La structure du lipide A est inhabituelle (Fig. 3.6). Il contient uniquement des acides gras de petite taille (12, 14 et 16 atomes de carbone en longueur), certains portant des groupements hydroxyle.

LES EFFETS MAJEURS DE L'ENDOTOXINE

A faible et à forte dose, l'endotoxine produit deux effets majeurs dans l'organisme (Fig. 9.3). A faible concentration, elle déclenche toute une série de **réactions d'alarme** et, à forte concentration, elle provoque un **choc**. Ces évènements complexes peuvent se chevaucher selon la quantité d'endotoxine,

Figure 9.3. Action de l'endotoxine à faible et à forte concentration. cf. texte pour plus de détails.



mais aussi selon la voie d'injection et l'éventuelle exposition préalable du sujet à la substance.

L'endotoxine agit sur quatre types de **cellules cibles**: les phagocytes mononucléés (monocytes du sang périphérique, macrophages de la rate, moelle osseuse, alvéoles pulmonaires, cavité péritonéale, cellules de Küpffer), les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes, et les lymphocytes B. Ces cellules portent probablement des récepteurs spécifiques de l'endotoxine, ce qui reste à démontrer.

Les réactions d'alarme de l'endotoxine

FIÈVRE

L'endotoxine agit comme un **pyrogène**, c'est à dire qu'elle donne de la fièvre, lorsque les bactéries Gram négatif s'accumulent dans les tissus en quantité suffisante pour venir en contact avec la circulation. Selon les propres termes de Lewis Thomas, l'endotoxine « devient une information qui reflète la présence des bactéries ». La fièvre est provoquée par des quantités très faibles d'endotoxine. Environ 100 ng (0,1 µg) injectés par voie intraveineuse chez un adulte volontaire entraînent une **réponse pyrogène** mesurable, c'est à dire de la fièvre. Il faut noter que cette réponse est produite par dix millions de bactéries intestinales, ce qui n'est pas une masse bactérienne particulièrement importante. La flore intestinale normale contient un nombre de bactéries à peu près un million de fois supérieur à cela. Si toute l'endotoxine contenue dans l'intestin devait pénétrer dans le sang et si la fièvre suivait une courbe linéaire, on aurait une température d'environ un million de degrès! De toute évidence, la quantité d'endotoxine qui passe de l'intestin dans la circulation portale est probablement très faible. Néanmoins, cette quantité d'endotoxine est suffisante pour maintenir un niveau de base de stimulation de la réponse immune, qui est constant, chez les personnes en bonne santé, sans que cela n'entraîne de manifestations pathologiques.

La fièvre est produite par l'endotoxine qui induit la libération d'une protéine à partir des phagocytes mononucléés; cette protéine est connue sous le nom de **pyrogène endogène**. La plus connue de ces protéines est l'**interleukine-1** (IL-1) et le **tumor necrosis factor** (TNF) qui déclenchent toute une série complexe d'évènements que l'on appelle **réponse en phase aiguë** (Chapitre 6). Les bactéries Gram positif induisent aussi de la fièvre, mais comme elles ne possèdent pas d'endotoxine, c'est leurs composants de paroi qui la provoquent, ces derniers étant aussi à l'origine de la libération d'interleukine-1 et de tumor necrosis factor.

ACTIVATION DU COMPLÉMENT

L'endotoxine active le complément directement par la voie alterne (Chapitre 6). A faible concentration, les évènements susceptibles d'entraîner des conséquences chez les bactéries sont la production du MAC, ainsi que le chimiotactisme et la phagocytose. Les polynucléaires neutrophiles sont attirés, surtout par le facteur C5a du complément, et, l'effet opsonisant du facteur C3b les rend disponibles pour la phagocytose. L'activation du complément provoque aussi la formation d'anaphylatoxines (C3a, C5a), qui entraînent une augmentation de la perméabilité capillaire et une libération d'enzymes lysosomiales à partir des polynucléaires neutrophiles (dégranulation). Ensemble, ces effets produisent une réponse inflammatoire.

ACTIVATION DES MACROPHAGES

L'endotoxine active les macrophages; c'est à dire qu'elle les stimule afin qu'ils augmentent leur production d'enzymes lysosomiales, qu'ils accélèrent

leur rythme de phagocytose, et qu'ils sécrètent quelques-unes de leurs hydrolases dans le milieu. Une fois activés, les macrophages deviennent des grands nettoyeurs et sont capables de faire face à un nombre important de micro-organismes envahisseurs. Ils peuvent même tuer certaines cellules cancéreuses, soit par attachement direct, soit par libération de protéines comme le tumor necrosis factor (TNF). La capacité de l'endotoxine à limiter la croissance de certaines tumeurs, par l'intermédiaire des macrophages, a été reconnue depuis un certain temps mais les recherches se poursuivent dans cette direction. Les dérivés de l'endotoxine appartiennent à une classe d'agents anticancéreux potentiels que l'on appelle **modificateurs de la réponse biologique** et qui sont en cours d'évaluation à des fins d'utilisation clinique.

STIMULATION DES LYMPHOCYTES B

En induisant la libération d'interleukine-1, l'endotoxine induit la prolifération des lymphocytes B (mais pas celle des lymphocytes T). Les lymphocytes B matures se transforment en cellules productrices d'anticorps. L'élévation du taux des anticorps qui en résulte contribue à augmenter la résistance à l'infection. C'est dans cette mesure que l'endotoxine peut être considérée comme un **adjuvant immunologique**.

Les effets liés a des quantités élevées d'endotoxine - le choc endotoxinique

L'ensemble des activités de l'endotoxine sont mises en évidence lorsqu'elle est administrée en grande quantité. Cette situation est heureusement rare et s'observe dans ce qu'on appelle le **sepsis**. Dans ce cas, l'organisme est envahi, le plus souvent par des bactéries Gram négatif comme *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi par le méningocoque (Chapitre 14, 19 et 62). Le résultat, souvent létal, est un état appelé **choc endotoxinique**, qui se manifeste par une chute sévère de la pression sanguine, (**hypotension**), et par une **coagulation intravasculaire disséminée** (CIVD).

L'**hypotension** est due à une série de réactions complexes provoquées par l'endotoxine. On a suggéré récemment que les médiateurs clef de l'hypotension induite par l'endotoxine sont le tumor necrosis factor (TNF) et l'interleukine-1(IL-1). L'importance de l'hypotension est donc considérablement réduite par l'administration de sérum anti-tumor necrosis factor ou de sérum anti-interleukine-1 avant l'injection d'endotoxine. Une hypothèse plus ancienne suggère que la baisse de la résistance des vaisseaux périphériques est due à l'accumulation d'amines vasoactives (histamine et kinines). Des travaux importants sont en cours pour essayer de comprendre les bases moléculaires du choc endotoxinique.

La **coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** est le nom donné au dépôt de microcaillots dans les petits vaisseaux, entraînant des lésions graves au niveau des organes privés d'apport sanguin. Les effets sont particulièrement sévères au niveau des reins, où l'on observe une nécrose corticale. Les autres organes également affectés sont le cerveau, les poumons, et les glandes surrénales. Dans certains cas d'infections méningococciques, l'insuffisance surrénalienne due à l'infarctus conduit rapidement à la mort, c'est le syndrôme de **Waterhouse-Friderichsen**. L'endotoxine contribue à la coagulation sanguine de trois manières: (a) elle active le facteur XII (ou facteur de Hageman) qui déclenche la cascade de la coagulation; (b) elle entraîne une libération du contenu des granules plaquettaires; (c) elle induit la libération, à partir des polynucléaires neutrophiles, de protéines de base qui stabilisent les caillots de fibrine.

RESUMÉ

L'endotoxine est la « carte de visite » des bactéries Gram négatif. En sa présence, l'organisme déclenche toute une série de réactions d'alarme qui lui permettent de se débarrasser rapidement des envahisseurs. Ces réactions incluent la mobilisation des polynucléaires neutrophiles, l'activation des macrophages, et la stimulation des lymphocytes B. En grande quantité, l'endotoxine devient réellement une toxine comme son nom l'implique, et elle induit un choc et une CIVD. Cela montre que nous avons développé des mécanismes de défense efficaces contre les bactéries Gram négatif mais que nous ne sommes pas capables de les réguler en toutes circonstances.

Questions d'évaluation

1. Comment certaines toxines lysent-elles les cellules de l'hôte?
2. Comment fonctionnent les toxines qui sont constituées de deux fragments A et B?
3. Quel groupe de toxines possède un fragment B non individualisé?
4. Qu'est ce qui fait penser que la toxine diphtérique est le principal responsable de la maladie?
5. Comment agit la toxine cholérique?
6. Comparer le mode d'action de la toxine tétanique et celui de la toxine botulinique.
7. Quelles sont les propriétés idéales permettant d'utiliser une anatoxine comme vaccin?
8. Quelles sont les principales différences existant entre exotoxines et endotoxines?
9. Comparer les effets locaux et les effets généraux de l'endotoxine à faible dose.
10. Quels sont les effets de l'endotoxine à dose élevée?

LECTURES CONSEILLÉES

Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Damage to mammalian cells by proteins that form transmembrane pores. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1987;107: 147-223.
Lewis T. The medusa and the snail. New York: The Viking Press, 1979.
Middlebrook JL, Dorland RB. Bacterial toxins: cellular mechanisms of action. Microbiol Rev 1984;48:199-221.
Stephen J, Pietrowski RA. Bacterial toxins. Aspects of microbiology 2. Washington, DC: Am Soc Microbiol, 1984, 104 pp.
Taussig MJ. Processes in pathology and microbiology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1984, 914 pp.

Section II

Les agents infectieux

Bactéries
Virus
Champignons
Parasites

10 Introduction aux bactéries pathogènes

Moselio Schaechter

Il existe des milliers d'espèces bactériennes, commensales ou pathogènes, associées au corps humain, seules quelques-unes sont à retenir. Avant d'aborder la complexité de la taxonomie bactérienne, apportons quelques éléments de repère. Ainsi, est-il utile d'apprendre les noms des micro-organismes en les situant dans le groupe de bactéries auquel ils appartiennent. Il est important de savoir que les staphylocoques et les streptocoques, par exemple, appartiennent à un groupe de bactéries appelé **cocci Gram positif**, qu'*Escherichia coli* est une **entérobactérie,** qu'elle est donc **Gram négatif**, que le bacille de la tuberculose est un bacille **acido-alcoolo-résistant**, etc... Ce chapitre se veut une aide pour l'étude des bactéries. Il n'est donc pas recommandé d'essayer de tout assimiler en bloc, mais on pourra le consulter ultérieurement, lorsque sera abordée l'étude individuelle des différentes espèces.

Contrairement aux schémas habituellement utilisés en taxonomie bactérienne (Fig. 10.1), nous classerons les principales bactéries pathogènes d'intérêt médical en deux grands groupes,

- Les bactéries «typiques», bacilles ou cocci, Gram positif ou Gram négatif.
- Toutes celles qui ne font pas partie du groupe précédent.

Comme toutes les autres formes de vie, les bactéries sont désignées par le nom de genre (ex: *Escherichia*) et le nom d'espèce (ex: *coli*). Par convention, le nom de genre n'est écrit en toutes lettres que la première fois qu'il est cité. Dans la suite du texte, il est limité à la première lettre (*E. coli*). De nombreuses bactéries portent aussi un nom commun provenant soit de la maladie qu'elles provoquent (ex: le « bacille du choléra », le « bacille de la tuberculose »), soit du nom d'un microbiologiste célèbre (*Escherichia* vient du Dr Escherich, Salmonella, du Dr Salmon). Certains noms sont descriptifs: c'est le cas en virologie où les rétrovirus tirent leur nom de leur mode de réplication par une réverse transcriptase; « *pyogenes* » (*Streptococcus pyogenes*) indique que la bactérie provoque la formation de pus, et « *nana* » (nain) signifie que *Hymenolopis nana* est le « ténia nain ».

La complexité de la taxonomie vient du fait qu'il existe une variété considérable d'espèces. Ainsi, un staphylocoque isolé chez un patient pourra être virulent, alors qu'un autre ne le sera pas. Ces deux isolats portent le nom de « souches ». Le terme *E. coli*, par exemple, désigne la souche K12, utilisée fréquemment en biologie moléculaire; il désigne aussi d''autres souches impliquées dans les infections du rein, de l'intestin, ou des méninges. Ces bactéries appartiennent toutes à l'espèce *E. coli*, mais elles sont différentes.

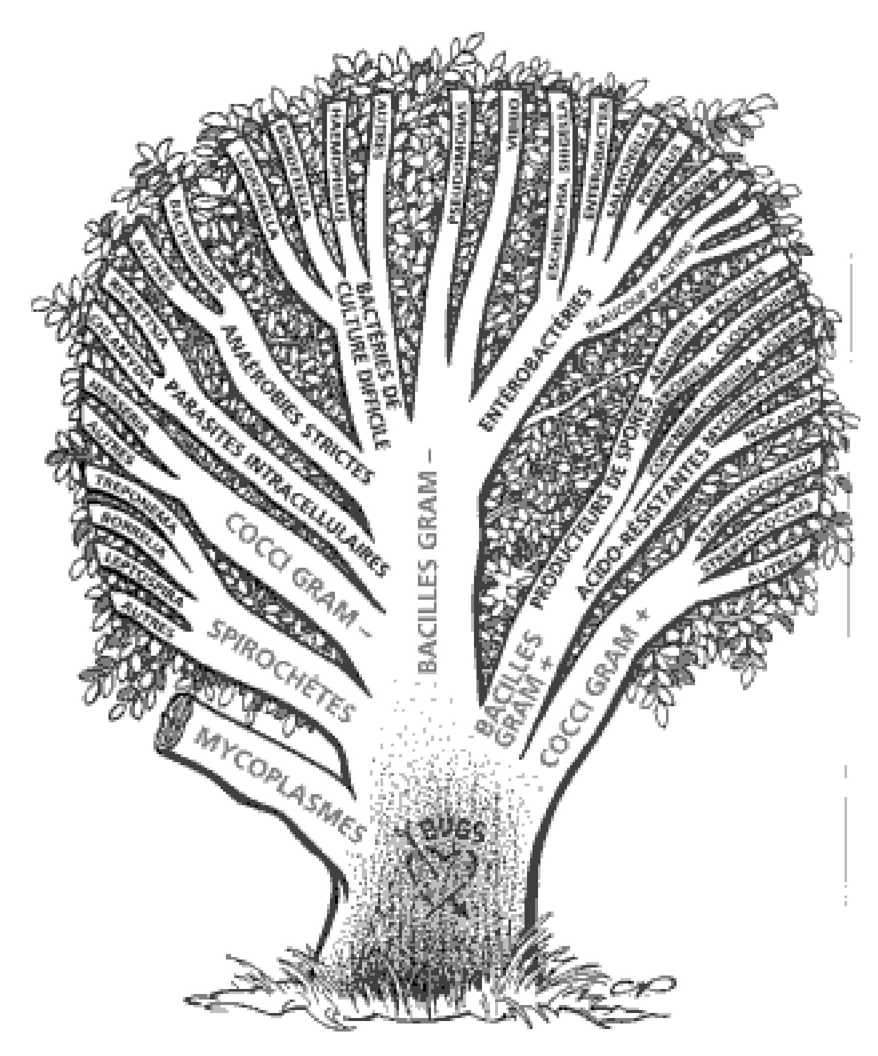


Figure 10.1. Principaux groupes de bactéries d'intérêt médical. Cette illustration est une représentation pratique des principaux groupes de bactéries pathogènes. Elle est supposée apporter une aide dans l'étude des bactéries, et ne constitue en aucun cas un arbre taxonomique ou phylogénétique.

LES BACTÉRIES « TYPIQUES »

La classification en bactéries Gram positif et bactéries Gram négatif reflète des différences fondamentales basées sur leurs propriétés de perméabilité aux colorants, liées à la nature de leurs composants de surface. Les différences les plus importantes sont la présence d'une membrane externe chez les bactéries Gram négatif et celle d'une couche épaisse de muréine chez les bactéries Gram positif (Chapitre 2). Ces micro-organismes peuvent encore être divisés en bacilles et en cocci, ce qui permet de les classer dans quatre catégories (Fig. 10.2).

Les bactéries Gram positif et les bactéries Gram négatif diffèrent plus entre elles que les bacilles et les cocci. Par exemple, les streptocoques qui sont des cocci Gram positif, sont très proches de certains bacilles Gram positif, les lactobacilles, mais par contre, ils sont très éloignés de cocci Gram négatif comme les gonocoques.

A l'examen microscopique, après coloration de Gram, les bactéries Gram positif apparaissent colorées en violet, alors que les bactéries Gram négatif sont roses (Chapitre 2). La coloration de Gram se fait en quatre étapes: premièrement, le frottis est recouvert de Violet de gentiane; deuxièmement, après un lavage à l'eau, il est recouvert de Lugol qui forme un complexe avec le Violet de gentiane; troisièmement, la préparation est décolorée pendant quelques secondes à l'alcool ou à l'acétone. A cette étape de la réaction, les bactéries Gram positif retiennent le Violet de gentiane et les bactéries Gram négatif se décolorent. Cette étape de décoloration est délicate car si on ne décolore pas suffisamment la lame, toutes

les bactéries vont rester colorées en violet et apparaîtront Gram positif. D'un autre côté, si on décolore trop la lame, le colorant sera éliminé et toutes les bactéries apparaîtront Gram négatif. La quatrième étape de la coloration permet de révéler les bactéries Gram négatif, en les contre-colorant avec de la fuchsine.

Les quatre groupes de bactéries cités dans la Figure 10.2 sont également répartis dans la flore normale des sites de l'organisme riches en bactéries (bouche, pharynx et gros intestin). Les principaux micro-organismes pathogènes, quant à eux, ne se répartissent pas de la même façon. Les cocci Gram positif et les bacilles Gram négatif sont les agents les plus fréquents des infections, suivis par les cocci Gram négatif, et enfin les bacilles Gram positif.

Cocci Gram positif	Bacilles Gram positif
Cocci Gram négatif	Bacilles Gram négatif

Figure 10.2. Les quatre grands groupes principaux de bactéries.

Les cocci Gram positif

LES STREPTOCOQUES

Ces bactéries poussent en chaînettes de cocci analogues à des colliers de perles, et constituent un groupe important et varié. Ils sont classés, en outre, en fonction des changements qu'ils produisent dans une gélose au sang lors de leur croissance. Ainsi, les streptocoques B, responsables de la plupart des infections streptococciques, lysent totalement les hématies en créant une zone d'éclaircissement autour des colonies. Les streptocoques α-hémolytiques provoquent un changement différent, un verdissement de l'hémoglobine. D'autres streptocoques ne produisent aucun changement au niveau de la gélose au sang. De nombreux streptocoques ne sont pas pathogènes et sont retrouvés dans l'environnement ainsi que dans l'intestin de l'homme en bonne santé. Certains streptocoques se retrouvent dans les produits laitiers et interviennent dans la fabrication du fromage.

Les streptocoques n'utilisent pas la respiration mais uniquement la fermentation (ce sont des anaérobies stricts). La plupart des espèces pathogènes poussent à l'air, ce qui les fait désigner comme des anaérobies **aéro-tolérantes**. Les colonies de streptocoques sont en général de petite taille sur gélose. Les streptocoques fabriquent de nombreuses protéines extra-cellulaires, parmi lesquelles on trouve des facteurs de virulence impliqués dans la diffusion à travers les tissus et les cellules de défense de l'hôte.

Les principaux streptocoques pathogènes sont β-hémolytiques. On les divise en différents groupes suivant la nature de l'antigène C (polysaccharide de paroi). De tous les groupes (A à R), le plus important chez l'homme, est le groupe A. Les streptocoques de ce groupe sont responsables d'angines, d'infections de tissus mous, ainsi que d'autres infections sévères. Ces infections peuvent être à l'origine de complications importantes, telles que le rhumatisme articulaire aigu ou la glomérulonéphrite dite post-streptococcique. Le nom taxonomique complet de ces bactéries est *Streptococcus pyogenes*, mais on les désigne habituellement sous le nom de Streptocoques du groupe A.

LES STAPHYLOCOQUES

Ce groupe n'est pas aussi varié que celui des streptocoques. Il existe trois espèces majeures: *S. aureus*, *S. epidermidis*, et *S saprophyticus*. A l'examen direct, les staphylocoques sont disposés de façon particulière à la manière de grappes de raisin («staphylo» signifie grappe en Grec). Ils sont plus trapus que les streptocoques et résistent à de nombreux agents chimiques ou physiques, ce qui ne facilite pas leur éradication. Sur gélose, ils forment des colonies plus grosses que les streptocoques et poussent en aérobiose.

On trouve les staphylocoques en de nombreux sites de l'organisme, notamment sur la peau. Ce sont les germes les plus susceptibles de produire du pus dans les blessures et ils peuvent être à l'origine d'infections sévères des tissus profonds (ostéomyélite, endocardite, etc...). Comme les streptocoques, ils sécrètent un

grand nombre d'enzymes extra-cellulaires et de toxines. L'une d'entre elles, la **coagulase**, provoque la prise en masse du plasma et elle est très utile dans la classification, étant donné que seules les espèces les plus pathogènes, c'est à dire les souches de *S. aureus*, en fabriquent.

Les cocci Gram négatif

Ce groupe est constitué de plusieurs genres d'importance médicale dont le plus important est le genre *Neisseria*. Ce genre inclut de nombreux micro-organismes qui sont retrouvés dans la bouche et le pharynx des sujets sains. Il comporte également des bactéries pathogènes (**gonocoques** et **méningocoques**). Comme toutes les bactéries Gram négatif, ces bactéries possèdent une membrane externe contenant de l'endotoxine (lipopolysaccharide). Les gonocoques sont responsables de gonorrhée et les méningocoques sont à l'origine de méningites et de sépticémies sévères.

Les bacilles Gram positif

Très abondant dans l'environnement, ce groupe comporte des bactéries rarement responsables de maladies, du moins dans les pays développés. L'une d'elle, la diphtérie était une maladie mortelle chez l'enfant jusqu'à ce que la vaccination permette de l'éradiquer presque complètement. L'agent de la diphtérie est *Corynebacterium diphteriae* et il existe beaucoup de bactéries qui lui sont proches appelées **diphtéroïdes**. On les retrouve au niveau de la peau et des muqueuses et elles peuvent être responsables d'infections opportunistes.

Dans l'environnement humain, les bacilles Gram positif le plus souvent rencontrés sont les **bacilles producteurs de spores**. Microscopiquement, ce sont les plus grosses des bactéries «typiques», avec une taille cinq à dix fois supérieure à celle d'*E. coli* (1μm^3). Elles comportent deux genres: les *Bacillus* **aérobies**, dont le seul pathogène important est *B. anthracis*, responsable d'anthrax, et les **anaérobies strictes**, membres du genre *Clostridium*. Les *Clostridium* d'importance médicale comportent différentes espèces comme *C. botulinum*, responsable de botulisme, *C. tétani*, agent du tétanos, et plusieurs autres espèces qui provoquent la gangrène gazeuse (le plus souvent, *C.perfringens*). Les symptômes de ces maladies sont provoqués par de puissantes exotoxines. Parmi les maladies les plus fréquentes dues à *Clostridium*, il faut citer la colite pseudomembraneuse causée par *C. difficile*.

Listeria monocytogenes est un autre pathogène important parmi les bacilles Gram positif; il peut occasionnellement provoquer des infections graves chez le nouveau né et chez l'adulte immunodéprimé.

Les bacilles Gram négatif

LES ENTEROBACTÉRIES

Les bacilles Gram négatif constituent un ensemble important de bactéries formé de nombreux pathogènes dont le groupe principal est celui des **entérobactéries**. Le modèle en est *E. coli*, bactérie «typique» par excellence. Les entérobactéries (famille des Enterobacteriaceae) comportent de nombreux genres, dont le genre *Salmonella* responsable de la fièvre typhoïde et d'intoxications alimentaires et le genre *Shigella*, responsable de la dysenterie bacillaire. Les entérobactéries ont en commun plusieurs caractères: elles poussent facilement sur gélose, et donnent des colonies de taille moyenne (en général inférieures à 1 mm de diamètre), elles ne produisent pas de spores, et ont des arrangements cellulaires spéciaux. Beaucoup d'entre elles sont mobiles. Elles sont divisées en deux groupes: celles qui fermentent le lactose (*E. coli* et d'autres), et celles qui ne le fermentent pas (*Salmonella*, *Shigella*). Bien que, de nombreux pathogènes ne fermentent pas le lactose, ce n'est pas une règle générale. Les bactéries

responsables de la peste et de certaines infections intestinales (*Yersinia*) appartiennnent aussi aux entérobactéries.

Ces entérobactéries sont apparentées à d'autres bacilles Gram négatif, qui en diffèrent cependant par leur métabolisme et aussi par leur morphologie. Il s'agit du genre *Pseudomonas* et du bacille du choléra. *Campylobacter jejuni* est proche de *Vibrio*; il est responsable de diarrhées infectieuses. Un autre germe, *Helicobacter pylori* est impliqué dans les gastrites et les ulcères gastriques. Les *Pseudomonas* sont parfois retrouvés dans l'eau des rivières, des lacs, des piscines, ou encore dans l'eau du robinet, sources fréquentes d'infection chez l'homme.

LES PETITS BACILLES GRAM NÉGATIF DE CULTURE DIFFICILE

A côté des micro-organismes déjà mentionnés, les bacilles Gram négatif comportent un autre groupe important et hétérogène. On peut les regrouper, quelque peu arbitrairement dans un groupe intitulé « petits bacilles Gram négatif de culture difficile » car ils ont des besoins nutritionnels complexes et tendent à être plus petits que *E. coli*, par exemple. On y trouve les genres suivants: *Haemophilus* (responsable d'atteintes pulmonaires et de méningites), *Bordetella* (agent de la coqueluche), *Brucella* (agent de la brucellose), *Francisella* (agent de la tularémie), et d'autres encore. *Legionella*, l'agent de la maladie des Légionnaires, est également un petit bacille Gram négatif, mais il se différencie des autres par son habitat (sol, eau) et par sa composition chimique.

LES BACILLES GRAM NÉGATIF ANAEROBIES STRICTS

Enfin, un groupe important de bacilles Gram négatif, se distingue par son type respiratoire anarérobie. Cliniquement, le plus remarquable de ces micro-organismes appartient au genre *Bacteroides*. Ils est très souvent retrouvé dans l'organisme, et c'est le membre le plus fréquent de la flore intestinale. On le retrouve également dans les poches gingivales, autour des dents. Normalement inoffensives, les espèces appartennant à ce genre peuvent être à l'origine de maladies sévères, lorsqu'elles se déposent dans les tissus profonds. Elles sont associées par exemple à la péritonite, infection abdominale résultant du déversement du contenu intestinal dans le péritoine. Ces bactéries ne sont habituellement pas pathogènes lorsqu'elles sont seules, mais en association avec d'autres bactéries, elles peuvent provoquer des infections mixtes ou polymicrobiennes. Elles ne peuvent pousser si on les incube dans des conditions aérobies et requièrent donc des techniques spéciales de culture en anaérobiose.

LES BACTÉRIES «PAS SI TYPIQUES»

Ce groupe comprend des bactéries qui ont des caractéristiques de forme, de taille, ou de coloration particulières. Elles n'ont pas grand chose en commun, hormis le fait qu'elles ont un intérêt médical.

Les bactéries acido-alcoolo-résistantes

Ce groupe est presque synonyme du genre *Mycobacterium* qui contient le **bacille de la tuberculose**, *M. tuberculosis*, et le **bacille de la lèpre**, *M. leprae*. L'acido-résistance reflète le fait que ces micro-organismes sont imperméables à de nombreux produits chimiques et doivent être colorés par une technique spéciale (Chapitre 2). Ils sont entourés d'une enveloppe cireuse qui ne peut être traversée par les colorants que si les bactéries sont chauffées ou traitées avec des détergents. La coloration de Gram n'est pas adaptée à ces bactéries car elles ne prennent pas les colorants usuels.

La technique spéciale de coloration est la **technique de Ziehl-Neelsen**. La technique modifiée, plus souvent utilisée, consiste à traiter les frottis avec une solution de fuchsine qui contient des détergents. Après lavage, le frottis est traité

avec une solution d'acide chlorhydrique à 3% qui enlève le colorant de toutes les bactéries excepté des bactéries acido-résistantes. Une contre-coloration avec un colorant bleu, colore les autres bactéries, les cellules sanguines, etc... Les bacilles de la tuberculose ou de la lèpre, sont clairement visibles sous forme de petits bâtonnets rouges sur fond bleu.

Plusieurs espèces de mycobactéries, vivant à l'état libre dans l'environnement, peuvent provoquer des infections opportunistes, spécialement chez les personnes immunodéprimées. Ces espèces de l'environnement sont souvent appelées **mycobactéries atypiques**. Parmi elles, les bactéries les plus fréquemment rencontrées appartiennent à un complexe appelé *Mycobacterium avium intracellulare*. Les mycobactéries poussent lentement et sont très résistantes aux agents chimiques mais pas à la chaleur.

Le nom de ce genre contient la racine du mot champignon (myco-). En effet, ces micro-organismes forment parfois des branches qui évoquent vaguement la forme des champignons. Certaines bactéries apparentées aux mycobactéries, les Actinomycètes, ressemblent encore plus à des champignons. Elles prennent la coloration de Gram et sont Gram positif. Certaines sont également faiblement acido-résistantes. Elles forment de véritables branches et de longs filaments avec des structures complexes, ce qui les place parmi les procaryotes les plus différenciés. Il existe deux genres pathogènes, les *Nocardia*, qui sont aérobies, et les *Actinomyces*, qui sont des anaérobies strictes. Ils provoquent certaines formes de pneumonies et des infections des tissus mous. Un genre généralement non pathogène, *Streptomyces*, comprend des micro-organismes qui synthétisent des antibiotiques importants (streptomycine, tétracycline, etc...).

Les spirochètes

Ces bactéries ont une forme d'hélice orientée comme un ressort. On peut citer l'agent de la syphilis, *Treponema pallidum*, dont le nom d'espèce («pâle») se réfère au fait que ces micro-organismes sont si fins qu'ils ne captent pas assez de colorant pour être facilement mis en évidence au microscope. Non colorés, ils peuvent être observés avec un microscope à contraste de phase ou un microscope à fond noir. Les spirochètes de la syphilis ne sont pas cultivables au laboratoire.

Il existe d'autres spirochètes du genre *Leptospira*, responsables de la leptospirose ictéro-hémorragique, ou encore *Borrelia reccurentis*, l'agent de la fièvre récurrente. La borreliose de Lyme (du nom de la ville du Connecticut aux Etats-Unis) est aussi provoquée par un spirochète, *Borrelia burgdorferi* sensu lato et c'est l'une des spirochétoses les plus importantes aux Etats-Unis et dans tout l'hémisphère Nord. Tous les micro-organismes de ce groupe diffèrent les uns des autres par la morphologie de leur hélice.

Les chlamydiae

Ce sont de petites bactéries strictement intra-cellulaires qui ne peuvent pas pousser sur milieux artificiels. Elles sont parmi les formes de vie cellulaire les plus petites mais ont un cycle de vie très complexe. Elles ont une forme différente lorsqu'elles sont à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules. *Chlamydia trachomatis* est la cause la plus fréquente de maladie sexuellement transmise (urétrite à chlamydiae) et d'autres infections plus rares. *C. pneumoniae* est responsable de pneumopathies chez le jeune adulte. Ces micro-organismes élisent domicile dans les vésicules phagocytaires de l'hôte et y puisent leur énergie.

Les rickettsies

Ce sont également de petites bactéries intra-cellulaires responsables du typhus épidémique, de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, ainsi que d'autres maladies. Chaque espèce est transmise par la piqûre d'un arthropode différent (poux, puces, tiques, etc...), à l'exception de *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q, qui est plus souvent transmis par inhalation. Les rickettsies sont de petites bactéries en forme de bâtonnet, sans étapes différenciées à l'intérieur de leur cycle de croissance.

Les mycoplasmes

Ces micro-organismes dépourvus de paroi cellulaire rigide sont peut-être les plus éloignés de toutes les bactéries, du point de vue de leur évolution. Ils ont une structure souple, poussent lentement en milieu de culture, et ont des exigences nutritionnelles particulières. Le besoin en stérols est une de leurs caractéristiques. Les mycoplasmes n'ont pas de muréine et sont donc naturellement résistants aux pénicillines et aux autres antibiotiques agissant sur la paroi. Le premier mycoplasme découvert chez l'homme est *Mycoplasma pneumoniae*, responsable d'une forme de pneumonie. D'autres mycoplasmes comme *Ureaplasma urealyticum* ont été impliqués dans différentes maladies.

Les mycoplasmes ressemblent à des formes dépourvues de paroi qui sont produites au laboratoire, les formes L. Les bactéries ordinaires peuvent prendre la même apparence amorphe que les mycoplasmes lorsque leur paroi est enlevée avec du lysozyme ou lorsque la synthèse de muréine est inhibée par la pénicilline. Cela conduit habituellement à la lyse cellulaire, mais si elles sont placées dans un milieu hypertonique, elles peuvent former des colonies qui ressemblent aux mycoplasmes. Cependant, la similarité n'est que superficielle. Les formes L peuvent en général revenir à la forme bactérienne normale lorsqu'on les enlève du milieu contenant du lysozyme ou de la pénicilline. Les mycoplasmes, eux, ne peuvent changer de forme. Leur degré de parenté avec les autres bactéries (mesuré par hybridation d'ADN) est faible.

Nouveaux concepts en ce qui concerne la flore normale

Il existe de nombreux exemples de micro-organismes qui peuvent être observés au microscope mais ne peuvent pas être cultivés. Certains d'entre eux ont été incriminés dans des maladies importantes, mais cela n'a pu être affirmé avec certitude sans la culture. Les nouvelles technologies nous ont permis de faire des progrès dans ce domaine. Par exemple, un micro-organisme « visible-mais-non-cultivable » est présent dans les tissus de patients atteints d'une maladie appelée la maladie des griffes du chat, et il est soupçonné d' en être l'agent causal (NdT). L'ADN de ce micro-organisme a été isolé des tissus et amplifié par une technique de PCR (Polymerase Chain Reaction - Chapitre 55). Des expériences d'hybridation de cet ADN ont révélé la parenté de ce micro-organisme avec les rickettsies. Les informations obtenues par ces techniques et par d'autres, contribueront sûrement à établir le rôle étiologique de ce micro-organisme.

Les techniques de clonage ont été utiles dans les études de bactéries bien connues mais non cultivables, telles que le tréponème de la syphilis ou le bacille de la lèpre. Les gènes de ces bactéries ont été introduits dans des micro-organismes porteurs, comme *E. coli*, et un certain nombre des produits de gènes ont été étudiés, à la lumière de leurs propriétés immunologiques.

De plus en plus d'organismes pathogènes sont reconnus et étudiés du fait du désordre écologique introduit par le virus du SIDA et d'autres agents responsables d'immunodéficience. Des bactéries, des virus, des champignons, des proto-

zoaires et des vers qui étaient préalablement inconnus ou connus chez l'animal ou dans l'environnement, font maintenant partie de la liste des organismes pathogènes potentiels ou réels, affectant l'homme (Chapitre 66). Les nouvelles technologies, associées aux changements de la condition immune de l'homme, vont très certainement conduire à la découverte d'un nombre croissant d'agents infectieux. En même temps, avec les progrès sanitaires et la vaccination, certains pathogènes infectieux classiques diminuent en importance. La liste de ces pathogènes se modifie donc sans cesse.

En dépit de tous ces changements, beaucoup de choses restent inchangées. Pendant la centaine d'années où les micro-organismes ont été étudiés au laboratoire, ils ont montré une constance génétique remarquable. Par exemple, les caractères descriptifs des staphylocoques et des streptocoques d'aujourd'hui, sont toujours les mêmes qu'au siècle dernier. De même, un microbiologiste du laboratoire de Koch n'aurait aucun problème à identifier correctement une souche actuelle d'*E. coli* ou de bacille de la tuberculose. Cependant, d'importants changements sont survenus pratiquement sous nos yeux. Presque toutes les bactéries pathogènes sont devenues plus résistantes aux nouveaux antibiotiques qui ont été introduits dans les cinq dernières années. C'est ainsi que les staphylocoques pathogènes sont maintenant presque universellement résistants à la pénicilline, alors que dans les années 50, lorsque l'antibiotique a été introduit, leurs ancêtres y étaient sensibles.

Dans les nombreux chapitres qui vont suivre, et qui traitent individuellement des agents infectieux, vous trouverez des paragraphes appelés paradigmes. Ces paragraphes soulignent des points communs aux autres agents infectieux.

Les staphylocoques: Abcès et autres maladies

11

Francis P. Tally

Les staphylocoques (cocci Gram positif) sont des bactéries **pyogènes**, fréquemment rencontrées. Ils peuvent provoquer des abcès locaux presque n'importe où dans l'organisme, depuis la peau (boutons) jusqu' à la moelle osseuse (ostéomyélite). Ils sont parfois responsables de maladies plus spécifiques comme l'endocardite.

Les staphylocoques produisent un grand nombre de toxines et d'enzymes qui agissent localement et qui jouent un rôle dans la résistance à la phagocytose. Ils font partie des bactéries pathogènes les plus résistantes et sont difficiles à éliminer de l'environnement humain. Ils sont à l'origine de nombreuses infections nosocomiales. Certaines souches fabriquent aussi des toxines responsables de différentes maladies: intoxications alimentaires, syndrome du choc toxique (TSS), et une maladie rencontrée surtout chez les enfants, le syndrome de Lyell.

CAS CLINIQUE

Mr S., 45 ans, chef pâtissier, se coupe l'avant-bras gauche avec un couteau pendant son travail. La semaine suivante, il note un gonflement, une rougeur, et une chaleur au niveau de la coupure. Il pense qu'il s'agit seulement d'une réaction locale, mais 4 jours plus tard, il a un accès de fièvre avec frissons et se rend aux urgences avec une douleur importante au niveau du bas du dos. A l'examen clinique, il a 39.4°C de fièvre, son avant-bras est enflé avec une zone centrale molle, indiquant un abcès. Il a un point mou à la pression, au niveau de la partie basse de la colonne vertébrale.

Les examens de laboratoire montrent une hyperleucocytose. Une coloration de Gram effectuée sur du pus prélevé au niveau de l'avant-bras, montre des cocci Gram positif en amas (Fig. 11.1). Staphylococcus aureus *est identifié dans le prélèvement. Les hémocultures sont positives et révèlent la présence du même germe. Une radiographie du dos montre une usure au niveau de la troisième vertèbre lombaire, suggérant une ostéomyélite (Fig. 11.2). Le germe est résistant à la pénicilline, mais sensible à l'oxacilline, antibiotique utilisé pour traiter Mr S. avec succès.*

Le jour suivant l'hospitalisation de Mr S, le Service de Santé Publique local est avisé que huit clients de son restaurant ont été pris de vomissements sévères et de diarrhées, 4 à 6 heures après avoir ingéré S. aureus. *Une toxine staphylococcique préformée appelée entérotoxine B est mise en évidence dans la crème des tartes. Les germes de la nourriture contaminée appartiennent au même type phagique (voir ci-dessous) que ceux isolés de l'abcès et du sang de Mr S. Ces germes ont probablement tous la même origine.*

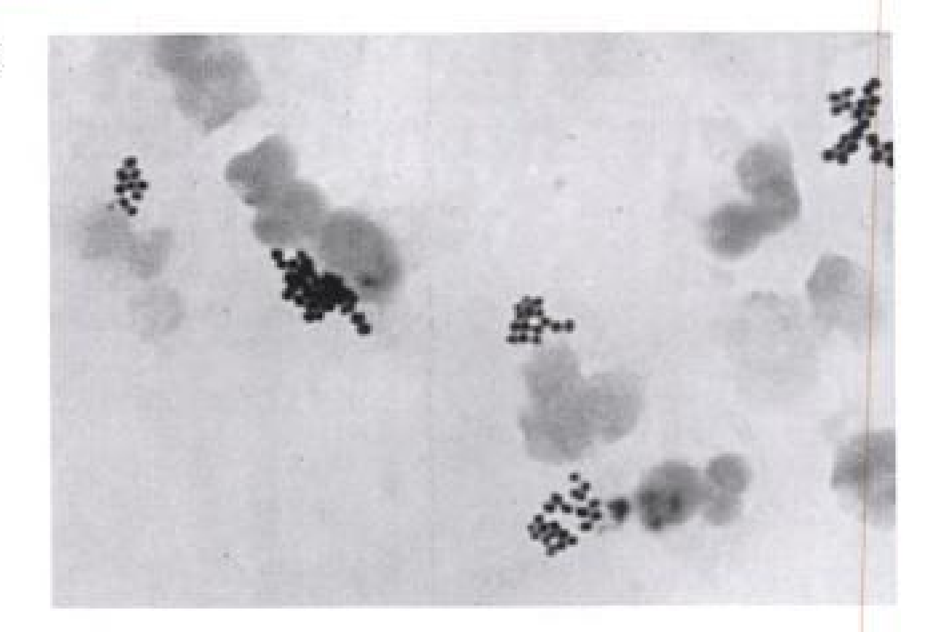


Figure 11.1. Coloration de Gram de *S. aureus* dans un prélèvement de pus.



Figure 11.2. Radiographie des vertèbres montrant une infection de l'espace interdiscal. Comparez le bord net des vertèbres normales (en haut et en bas) avec les bords irréguliers et érodés des vertèbres atteintes (flèches).

Ce cas soulève un certain nombre de questions:

1. D'où viennent les germes qui ont infecté Mr S.?
2. Qu'est ce qui a contribué au développement de l'abcès au niveau de la peau?
3. Comment *S. aureus* a-t-il envahi le sang?
4. Comment *S. aureus* a-t-il provoqué une infection de l'os?
5. Quelle est l'origine de l'intoxication alimentaire chez les clients du restaurant de Mr S.?
6. Quelles sont les propriétés de *S. aureus* qui lui permettent de causer des maladies si différentes?

Le cas de Mr S. illustre plusieurs aspects typiques des infections à staphylocoques. La lésion initiale était légère et localisée. Elle a provoqué un furoncle, ce qui est la manifestation la plus courante d'une atteinte staphylococcique. La plupart du temps cela s'arrête là, bien que dans ce cas, le germe ait envahi le sang et ait provoqué finalement l'atteinte métastatique d'une vertèbre. Mr S. a eu beaucoup de chance car l'infection d'une vertèbre, même si elle est inquiétante, ne menace pas immédiatement le pronostic vital. Si le germe avait infecté le coeur ou le cerveau, le risque couru par Mr S. aurait été immédiat et beaucoup plus sérieux.

***S. aureus*, parmi les autres pathogènes de l'homme, est celui qui est responsable de la plus grande variété de maladies**. Certaines de ces maladies n'ont aucun lien, si l'on considère leurs symptômes et leur épidémiologie. Dans le cas cité précédemment, les maladies apparues sont une infection de la peau, un **abcès** des tissus profonds, et une **intoxication alimentaire**, ce qui ne représente qu'une petite partie de la liste des maladies causées par les staphylocoques (Tableau 11.1). Parmi les maladies staphylococciques les plus spécifiques, on note le syndrome du choc toxique (**TSS ou Toxic Shock Syndrome** - NdT), favorisé par l'utilisation de tampons menstruels très absorbants, ainsi qu'une maladie sévère de l'enfant appelée **syndrome de Lyell**.

LA BACTERIE

S. aureus est un germe appartenant au groupe des cocci Gram positif et il pousse en amas. C'est l'une des bactéries non productrices de spores la plus résistante, et elle peut survivre longtemps sur des objets inanimés et secs. Elle résiste aussi relativement bien à la chaleur. C'est la raison pour laquelle il est difficile de se débarrasser de cette bactérie une fois qu'elle s'est introduite dans l'environnement de l'homme.

Tableau 11.1. Maladies causées par les staphylocoques.
Infections de la peau et des tissus mous
Furoncles, abcès
Infections des plaies (traumatiques, chirurgicales)
Cellulite
Impétigo (aussi causé par les streptocoques)
Bactériémie (souvent avec des abcès métastatiques)
Endocardites
Infections du système nerveux central
Abcès du cerveau
Méningite - rare
Abcès épidural
Infections pulmonaires
Embolie
Aspiration
Muscles et squelette
Ostéomyélite
Arthrite
Tractus génito-urinaire
abcès rénal
Infection du tractus urinaire inférieur
Maladies provoquées par des toxines
Syndrome du choc toxique
Syndrome de Lyell
Intoxications alimentaires (gastroentérites)

Le genre *Staphylococcus* inclue plusieurs espèces (Tableau 11.2). L'espèce la plus souvent rencontrée est *S. epidermidis*, que l'on retrouve sur la peau de nombreuses personnes et qui provoque rarement des maladies. *S. aureus* est moins fréquemment retrouvé mais il est généralement plus pathogène. Le nom d'espèce (*aureus* signifie « or ») vient du fait que, sur gélose, les colonies de *S. aureus* sont pigmentées (couleur dorée) alors que les autres espèces forment des colonies blanches. Une troisième espèce, *S.saprophyticus*, est unique en ce sens qu'elle n'est responsable que d'infections urinaires. Le genre *Staphylococcus* contient d'autres espèces qui ont un intérêt médical moindre, et qui sont décrites dans les livres classiques de microbiologie. Ces trois espèces mentionnées suffisent pour étayer notre propos. Il est relativement facile d'identifier ce genre au laboratoire. Tous les staphylocoques forment de grosses colonies crémeuses sur gélose nutritive et, au Gram, ils apparaissent groupés en amas. On peut mieux différencier *S. aureus* des autres espèces du genre, en utilisant le **test de la coagulase**. La coagulase, enzyme coagulant le plasma, est fabriquée par *S. aureus* mais pas par les autres espèces de staphylocoques.

A l'intérieur d'une espèce de staphylocoques, on peut identifier **différentes souches** par leur différences de résistance aux antibiotiques, ou de façon plus courante par une méthode appelée **lysotypie**. On détermine la sensibilité d'une souche vis à vis d'un certain nombre de bactériophages standards. L'utilité de cette méthode est démontrée dans le cas clinique que nous avons présenté au début du chapitre; la mise en évidence du même profil de sensibilité aux phages chez les souches provenant de l'abcès de Mr S. et chez celles provenant des tartes à la crème contaminées, a permis d'établir le lien épidémiologique.

LA RENCONTRE

Les staphylocoques partagent le même environnement que l'homme. Ils vivent sur lui et survivent sur des surfaces inanimées telles que la literie, les vêtements, les poignets de portes, etc... L'homme est le principal réservoir de *S. aureus*. Ces germes colonisent fréquemment le nez et on les trouve chez environ

Tableau 11.2. Propriétés de différentes espèces de Staphylocoques

Espèces	Fréquence de la maladie	Coagulase	Couleur des colonies	Fermentation du mannitol	Résistance à la Novobiocine
S. aureus	Assez fréquente	+	Dorée	+	−
S. epidermidis	Assez fréquente	−	Blanche	−	−
S. saprophyticus	Occasionnelle	−	Blanche	−	+
Autres - Différentes réponses par espèce					

30% des individus normaux. Il peuvent également coloniser la peau de façon transitoire, l'oropharynx, et les selles. Ils sont bien équipés pour coloniser la peau, car ils peuvent pousser à des concentrations élevées de sels et de lipides.

La capacité de *S. aureus* à coloniser la peau et les surfaces muqueuses a été associée à une protéine de surface de la bactérie qui se lie à la fibronectine, protéine de la matrice extracellulaire. Cette protéine liant la fibronectine (FNBP) est un facteur de virulence important favorisant l'invasion des tissus profonds par *S. aureus* ; elle permet à la bactérie de s'attacher à la fibronectine exposée dans les blessures.

Les staphylocoques diffusent d'une personne à l'autre, en général par l'intermédiaire des contacts manuels. Ils peuvent également diffuser à travers les aérosols émis par les patients atteints de pneumopathie. Les nouveaux-nés sont contaminés peu de temps après leur naissance, par les personnes qui sont dans leur entourage immédiat. Il existe des individus qui sont porteurs de staphylocoques pendant de longues périodes et d'autres qui sont des porteurs intermittents. Pour des raisons inconnues, les personnes assurant certaines professions, telles que les médecins, les infirmières, et d'autres personnes travaillant à l'hôpital, sont plus enclines à être colonisées. De même, certains groupes de patients comme les diabétiques, les hémodialysés, et les toxicomanes, ont un taux de portage supérieur à celui de la population générale.

LA PORTE D'ENTRÉE

Les staphylocoques, ainsi que la plupart des bactéries, ne pénètrent pas habituellement dans les tissus profonds à moins que la peau et les membranes muqueuses n'aient été endommagées ou coupées. Cela peut survenir lors de brûlures, de blessures accidentelles, de lacérations, de morsures d'insectes, d'une intervention chirurgicale, ou de maladies de peau primitives. Dans le cas de Mr S., les germes ont pénétré par une coupure. Si elles sont présentes en très grand nombre, certaines bactéries peuvent entrer spontanément et provoquer une maladie. Cela peut arriver avec les staphylocoques en cas de mauvaise hygiène ou de macération prolongée de la peau favorisant leur croissance en grande quantité. Des infections de la peau peuvent aussi survenir à la suite de bains dans des piscines contenant du *Pseudomonas* (Chapitre 19) en quantité importante. Il est difficile de dire si ces infections font suite à une pénétration spontanée ou si les germes entrent à travers des coupures et des abrasions invisibles à l'oeil nu.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Une fois les staphylocoques à l'intérieur des tissus, leur survie dépend de plusieurs facteurs: le nombre de germes ayant pénétré, le site de pénétration, la vitesse avec laquelle le corps produit une réponse inflammatoire, et le contexte immunologique. Quand l'inoculum est petit et que l'hôte est immunocompétent, les infections par ces agents et par d'autres, avortent. Néanmoins, les staphylocoques développent une stratégie d'attaque particulièrement complexe et efficace, si bien que même les personnes en bonne santé ont du mal à combattre *S. aureus*. Heureusement, le site de l'inflammation reste le plus souvent localisé et les germes sont circonscrits.

LES DOMMAGES

Les infections staphylococciques localisées conduisent à la formation d'une collection de pus appelée **abcès**. Les abcès de la peau sont appelés furoncles. Il peut se produire des abcès multiples reliés les uns aux autres (anthrax). Ou bien, les staphylocoques peuvent diffuser dans le tissu sous-cutané ou sous-muqueux et provoquer une inflammation diffuse appelée **cellulite**. Dans la plupart des cas, ces infections sont causées par *S. aureus* et non par les autres espèces de staphylocoques.

Le développement d'un abcès est un processus complexe qui implique à la fois des facteurs bactériens et des facteurs de l'hôte (Fig. 11.3). Les évènements précoces sont caractéristiques d'une **réaction inflammatoire aiguë**, avec la participation rapide et importante des polynucléaires neutrophiles. Les facteurs chimiotactiques, dérivés de la bactérie et du complément, sont synthétisés en quantité importante. Quelques germes, non seulement survivent à cette attaque, mais sont capables de tuer et de lyser un grand nombre de polynucléaires neutrophiles qui les ont ingérés. Cela entraîne la libération de grosses quantités d'enzymes lysosomiales qui détruisent les tissus environnants.

La zone d'inflammation est rapidement entourée d'une capsule fibrineuse épaisse. Le centre de l'abcès est habituellement nécrotique et le liquide qu'il contient, est constitué de débris de polynucléaires neutrophiles morts et de bactéries mortes ou vivantes. Les abcès peuvent également provoquer des symptômes sévères s'ils sont localisés dans des parties vitales de l'organisme.

La Figure 11.3. reflète le combat titanesque qui a lieu entre les leucocytes et les organismes envahisseurs, lors d'une infection staphylococcique. De nombreux facteurs de virulence de *S. aureus* ont pour rôle, soit d'empêcher leur phagocytose, soit de permettre leur survie à l'intérieur des phagocytes une fois qu'ils ont été englobés. Nous discuterons en détail de ces facteurs de virulence, plus loin dans le chapitre. En dépit de sa stratégie impressionnante, *S. aureus* ne l'emporte pas toujours, et les polynucléaires neutrophiles "ont en général le dessus". L'importance des polynucléaires neutrophiles dans cette lutte est mise en évidence chez les enfants atteints d'un déficit héréditaire de la fonction phagocytaire appelé **granulomatose chronique** (Chapitre 66). C'est une maladie fatale caractérisée par des infections fréquentes et sévères à *S. aureus*. Les

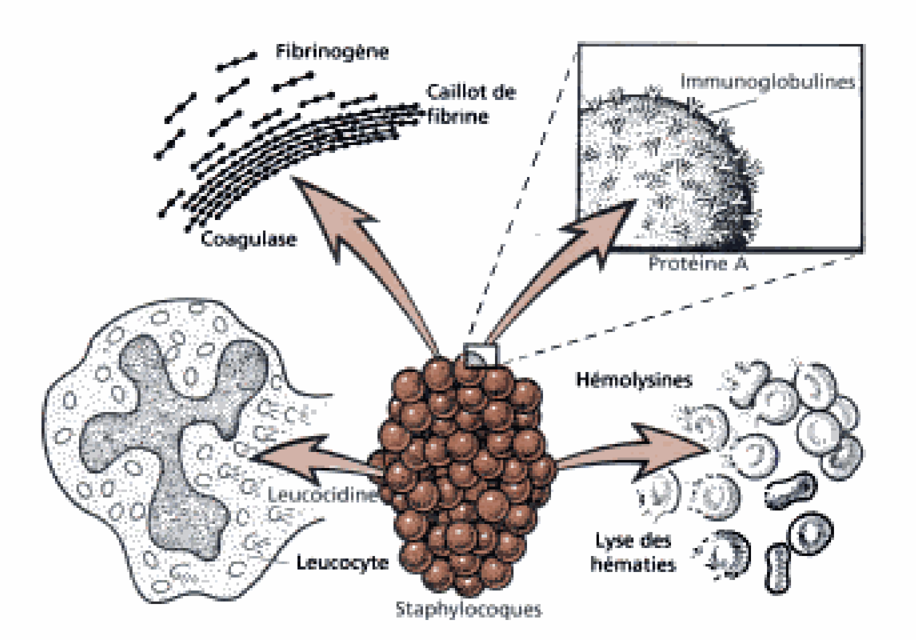


Figure 11.3. Propriétés de virulence de *S. aureus* dans la formation du pus et des abcès.

polynucléaires neutrophiles de ces patients sont incapables de fabriquer suffisamment de péroxyde d'hydrogène pour déclencher la voie de destruction oxydative. Chez ces enfants, la lutte entre les staphylocoques et les phagocytes est clairement en faveur des staphylocoques.

Les interactions existant entre staphylocoques et polynucléaires neutrophiles constituent un exemple de la complexité de la lutte qui les oppose. Les staphylocoques produisent un grand nombre de substances: enzymes solubles, toxines, et constituants des enveloppes cellulaires (Tableau 11.3). Cette liste de substances suscite quelques questions; pourquoi de tels micro-organismes ont-ils besoin de développer autant de stratégies différentes? Chez d'autres micro-organismes, une capsule suffit à résister à la phagocytose. Le cas des staphylocoques n'est pas facile à analyser, et il reste beaucoup à apprendre sur ce sujet. Des méthodes moléculaires (transferts et clonage de gènes, caractérisation de protéines - Chapitre 4) ont été développées chez *S. aureus* pour étudier les facteurs de virulence de ce germe pathogène. Le rôle de nombreux facteurs de virulence de *S. aureus* reste confus. Ces facteurs agiraient en association avec d'autres facteurs pour permettre au pathogène de provoquer la maladie en détruisant les tissus.

Quels sont les facteurs principaux qui pourraient permettre la survie vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles? Commençons par la surface de la cellule; *S. aureus* est quelquefois entouré d'une **capsule** qui empêche la phagocytose mais probablement pas avec la même efficacité que chez les pneumocoques et les méningocoques. La **muréine** de la paroi cellulaire de *S. aureus* active le complément par la voie alterne, contribuant ainsi à la réponse inflammatoire. En ce sens, la muréine staphylococcique ressemble à l'endotoxine des bactéries Gram négatif. Un autre constituant important de la paroi est l'**acide techoïque** (polymère de ribitol et de glycérophosphates - Chapitre 3), qui semble aussi impliqué dans l'activation du complément, et peut-être, dans l'adhésion de ces germes aux cellules muqueuses.

La **protéine A** est le quatrième composant de la paroi. Il a une propriété assez inattendue qui est sa liaison non spécifique au fragment Fc de presque tous les types d'IgG (Fig. 11.3). Cela empêche les immunoglobulines de fonctionner en tant qu'anticorps contre les germes envahisseurs puisque leur partie Fab, normalement impliquée dans la liaison antigène-anticorps, «flotte» librement maintenant à la surface des bactéries. Par ailleurs, la protéine A réduit le nombre de fragments Fc disponibles pour l'opsonisation. Bien que le complexe protéine A - Fc ne soit pas spécifique, il agit à la manière d'un complexe antigène-anticorps en activant le complément par la voie classique.

En plus de tous ces composants, *S. aureus* sécrète plusieurs enzymes et toxines dont le rôle serait orienté vers la lutte contre les phagocytes (Fig. 11.3). La **leucocidine** entraîne la formation de pores dans la membrane des polynucléaires neutrophiles et elle est probablement responsable de leur destruction. La **catalase** transforme le péroxyde d'hydrogène en eau et pourrait contribuer à inhiber l'action destructrice des polynucléaires neutrophiles qui produisent des radicaux libres d'oxygène. La **coagulase** convertit le fibrinogène en fibrine, ce qui contribue probablement à empêcher la phagocytose des germes, les leucocy-

Tableau 11.3. Facteurs de virulence solubles de *Staphylococcus aureus*
Leucocidine - provoque des dommages au niveau des leucocytes
Catalase - diminue probablement l'action destructrice des phagocytes
Coagulase - provoque la prise en masse du plasma
Hémolysines - lyse les hématies ainsi que d'autres cellules (cinq types connus)
Hyaluronidase - peut favoriser la diffusion par destruction de la substance de base du tissu conjonctif
β-lactamases - inactivent les pénicillines
Exfoliatine - provoque le décollement de la peau dans le syndrome de Lyell
Toxine du choc toxique - impliquée dans le syndrome du choc toxique
Entérotoxines - responsables d'intoxications alimentaires (sept types connus)

tes ayant une mauvaise pénètration à l'intérieur des caillots de fibrine.

Comme si cet armement était insuffisant, *S. aureus* élabore d'autres enzymes qui participent probablement à sa pathogénie. Parmi elles, on compte plusieurs **hémolysines** (de a à e), qui pourraient contribuer à rendre le fer disponible pour les micro-organismes, en lysant les hématies. De nombreuses souches fabriquent une **hyaluronidase** qui hydrolyse la matrice du tissu conjonctif et favorise peut-être la diffusion le long des plans de clivage tissulaires. La β-lactamase a un rôle plus clair; c'est une puissante enzyme qui hydrolyse les pénicillines. On la trouve chez 90% des souches de *S. aureus* et elle est responsable de la résistance à la pénicilline de ce germe. Le gène de cette enzyme est porté par un plasmide qui peut être facilement transféré, ce qui probablement a contribué à la diffusion rapide de cette résistance parmi les staphylocoques.

Dans le cas de Mr S., les germes se sont échappé de l'abcès cutané pour se retrouver dans le sang. Ce n'est pas habituel dans la mesure où la plupart des atteintes staphylococciques localisées sont limitées et ne donnent pas des infections métastatiques. Chez les sujets sains, les micro-organismes qui échappent aux abcès sont en général détruits par les mécanismes de clearance du sang et de la lymphe. Dans le cas de Mr S., il n'y avait aucune raison de penser que ses défenses étaient affaiblies, bien que cela ait pu se produire de façon temporaire. Par ailleurs, le nombre de germes de la lésion cutanée peut avoir dépassé les capacités de clearance de l'organisme. Lorsque les staphylocoques s'implantent dans les tissus profonds, ils colonisent davantage les aires qui ont été traumatisées par des atteintes préalables ou par une intervention chirurgicale. Ceci mis à part, le choix du site colonisé semble être le fait du hasard et il est probablement dicté par la capacité de clearance de l'organe et la quantité de sang qui le traverse. Les sites les plus susceptibles de produire des abcès métastatiques sont les organes richement vascularisés (os, poumons, reins). Les patients immunodéprimés présentent souvent des métastases staphylococciques multiples, qui peuvent entraîner des maladies graves, voire fatales.

Une fois implantés dans les tissus profonds et capables de survivre, les staphylocoques suscitent une réaction inflammatoire similaire à celle des abcès cutanés. Selon les propres termes de Pasteur, «l'ostéomyélite est un abcès de la moelle osseuse» (Chapitre 61). Les conséquences de la formation d'abcès dans les tissus profonds dépendent de leur localisation. Les sites les plus dangereux sont le coeur et le cerveau. D'un autre côté, si la fonction de l'organe n'est pas directement touchée, les abcès staphylococciques peuvent persister longtemps et donner des symptômes relativement légers, ce qui, à terme, retarde la diagnostic.

Paradigme: La nature multifactorielle de la pathogénie

Les staphylocoques sont des représentants classiques d'un groupe appelé «pyogènes» ou bactéries productrices de pus. Comment les bactéries pyogènes causent-elles des maladies? Malgré les progrès considérables effectués dans la compréhension de la pathogénie bactérienne, tant au niveau cellulaire que moléculaire, on n'a pas encore de réponse complète à cette question. La raison principale en est que la pathogénie des infections pyogènes est tout-à-fait **complexe** et **multifactorielle**.

Comme beaucoup d'autres bactéries pyogènes, les staphylocoques provoquent une inflammation en sécrétant des **chimiotaxines** leucocytaires ainsi qu'un nombre important de **toxines** et d'**enzymes** qui augmentent cette réponse. Certaines de ces protéines, comme la leucocidine, détruisent les neutrophiles, ou, comme la catalase, inhibent leurs activités antibactériennes. D'autre facteurs comme la coagulase, sont impliqués dans les changements extra-cellulaires qui favorisent la formation des abcès. Beaucoup de ces produits bactériens ont été purifiés et leurs activités ont été caractérisées, mais le rôle précis que chacun d'eux joue, dans le processus infectieux, est

difficile à définir. Ce qu'il faut, c'est avoir une approche globale du processus infectieux, tout en considérant l'activité d'un seul facteur. La meilleure façon d'y parvenir est de construire une **mutation** dans un gène codant pour un facteur particulier, puis de comparer, dans un modèle expérimental approprié à la maladie, le mutant qui renferme cette mutation avec son parent **isogénique.** Cette comparaison permettrait de voir quel effet, la perte de ce facteur particulier, entraine dans la maladie. Ce procédé pourrait être appliqué à chacun des facteurs de virulence.

Comment déterminer le facteur de virulence en cause? Sans preuve biochimique de la nature toxique d'un produit bactérien donné (ce qui faciliterait le choix) le chercheur est incapable de mettre en évidence la propriété de la bactérie qui joue un rôle donné dans la pathogénie. Sa première étape, pour se repérer dans tous ces facteurs de pathogénicité, consiste souvent à chercher une **corrélation épidémiologique** entre un grand nombre de bactéries associées à une infection particulière et une caractéristique de la bactérie. Dans le cas de *Staphylococcus*, on sait depuis longtemps que les souches isolées de lésions graves appartiennent, en général à l'espèce *aureus*, qui se distingue des autres espèces par la sécrétion d'une **coagulase**, enzyme coagulant le plasma. Le fait que les staphylocoques **coagulase positive** soient, épidémiologiquement parlant, plus virulents, suggère que la coagulase est un facteur important dans la pathogénie des infections staphylococciques, mais cela ne le prouve pas. A ce niveau de la recherche, on peut dire qu'il y a une corrélation sans **preuve causale** directe. De plus, les questions concernant le rôle possible d'autres facteurs de virulence restent posées.

Des mutations ont été introduites au niveau de gènes de virulence putatifs (c'est-à-dire des gènes codant pour des propriétés épidémiologiquement corrélées à une virulence), dans des souches isogéniques de *S. aureus*. Dans un modèle de mastoïdite chez la souris, au cours duquel on a injecté ces souches dans les glandes mammaires des animaux, les changements histopathologiques observés à la suite de ces injections, étaient reproductibles et faciles à noter. Les résultats obtenus montraient que les mutants coagulase négative étaient moins virulents que les souches de type sauvage. On a montré, par ailleurs, que les mutants défectifs en **hémolysine,** avaient une virulence inférieure, suggérant que ce facteur était, au moins, aussi important que la coagulase dans la maladie. De plus, des double-mutants défectifs dans les deux facteurs (coagulase et hémolysine), avaient une virulence remarquablement plus faible que celle de mutants défectifs en un seul facteur, ce qui suggère que les deux facteurs sont nécessaires et qu'ils ne provoquent pas la maladie de la même façon (leurs effets sont au moins additifs sinon synergiques). D'autres facteurs, comme la protéine A par exemple, n'ont pas semblé jouer un rôle important dans l'apparition de la mastoïdite à court terme. Mais ces données seraient, à l'heure actuelle, remises en cause. On a en effet des doutes sur le rôle de la coagulase, car contrairement aux études menées sur le modèle animal, une nouvelle étude a récemment montré que les mutants coagulase négative ne sont pas moins virulents que les souches de type sauvage! Il y a, à l'évidence, un problème avec l'une ou l'autre de ces études ou les deux; A moins que les deux études soient justes mais qu'elles répondent à des questions légèrement différentes. En effet, le modèle animal n'est pas le reflet exact de la maladie chez l'homme. Les expériences génétiques peuvent être faussées, étant donné que les staphylocoques sont plus difficiles à manipuler que d'autres souches comme *E. coli*. Une fois ces techniques de manipulation génétique, chez les staphylocoques, bien maîtrisées, nous en saurons certainement davantage sur les nombreuses propriétés qui font de *S. aureus* un puissant pathogène.

LES AUTRES ESPÈCES DE STAPHYLOCOQUES

S. epidermidis, que l'on retrouve fréquemment sur la peau normale, cause rarement des maladies. Cependant, les infections dues à ce germe, se retrouvent de plus en plus souvent chez les patients porteurs d'appareils artificiels implantés,

comme des prothèses articulaires ou des cathéters intraveineux. Lorsque les mécanismes de défense sont affaiblis, ils peuvent entraîner des infections sévères, telles que des sépticémies et des endocardites. Un facteur de virulence potentiel représenté par une couche de slime, a été retrouvé chez plus de 80% des souches pathogènes. On pense que cette couche de slime permet aux germes d'adhérer à la surface des matières plastiques utilisées dans de nombreux appareils.

S. saprophyticus pourrait être le plus spécialisé des staphylocoques, en termes de pathogénicité car il est presque toujours associé aux infections urinaires. On n'en connaît pas encore la raison, mais il semble probable que ces germes ne puissent adhérer qu'à l'épithélium de l'urètre ou de la vessie.

LES MALADIES STAPHYLOCOCCIQUES DUES AUX TOXINES

Contrairement à ces infections complexes classiques, trois maladies liées aux toxines staphylococciques sont relativement simples. Les symptômes de chacune d'entre elles sont causés par différentes toxines. La première maladie est appelée **syndrome de Lyell,** et c'est une maladie grave qui met en jeu le pronostic vital; elle atteint les enfants surtout, et provoque un décollement étendu de la peau. C'est une toxine connue sous le nom **d'exfoliatine** qui donne des symptômes chez les animaux de laboratoire. Son rôle a été clairement établi car l'administration d'une antitoxine spécifique prévient les lésions de la peau chez l'homme et chez la souris.

Une deuxième maladie causée par une toxine, le syndrome du choc toxique (**TSS**), est caractérisée par de la fièvre, un rash cutané, de l'hypotension, et un dysfonctionnement de plusieurs systèmes essentiels. La maladie est associée à l'utilisation de tampons menstruels très absorbants, qui apparemment favoriseraient la croissance des germes. Le syndrome du choc toxique n'est pas limité à la porte d'entrée vaginale. Il peut faire suite à des interventions chirurgicales, ou à des infections cutanées à staphylocoques, et peut atteindre l'homme aussi bien que la femme. La toxine impliquée ne peut être étudiée aussi facilement que l'exfoliatine car elle ne provoque pas tous les symptômes de la maladie chez les animaux de laboratoire. Elle provoque de la fièvre par le même mécanisme que l'endotoxine des entérobactéries, c'est-à-dire en stimulant la formation d'interleukine-1 (IL-1), qui est un pyrogène endogène. On peut clairement impliquer cette toxine dans le choc toxique staphylococcique car on l'a retrouvée dans toutes les souches isolées de patients atteints de la maladie et on ne l'a retrouvée que très rarement dans d'autres souches.

Enfin, il existe un groupe **d'entérotoxines** staphylococciques qui, même en l'absence du germe, sont une cause majeure d'**intoxication alimentaire**. Les entérotoxines staphylococciques provoquent un péristaltisme intestinal intense, apparemment par action directe sur le centre du vomissement cérébral. Elles sont très thermostables et ne sont pas forcément détruites par la cuisson. Ces toxines reproduisent la maladie lorsqu'elles sont administrées à l'animal. Il faut noter que la même souche de *S. aureus* peut donner plusieurs des maladies mentionnées. Dans le cas clinique rapporté au début du chapitre, la même souche était responsable de l'infection de l'os et des tissus mous de Mr S. ainsi que de l'intoxication alimentaire des malheureux clients qui avaient mangé les pâtisseries préparées par ses soins.

DIAGNOSTIC

Reconnaître les infections staphylococciques ne pose pas en général de gros problèmes diagnostiques. Elles font partie des infections les plus fréquentes en ville et à l'hôpital. Il faut, cependant, les diagnostiquer rapidement de manière à mettre en oeuvre un traitement approprié.

Un abcès localisé, chez un patient gravement malade, doit être ponctionné et le contenu doit être examiné au Gram et mis en culture. Des amas de cocci Gram positif sont en faveur d'une infection staphylococcique. Une hémoculture est également nécessaire pour savoir si le germe a envahi le sang. Un problème fréquent avec les hémocultures est de faire la différence entre *S. aureus* et *S. epidermidis*, étant donné que ce dernier est un contaminant habituel et qu'il n'est considéré comme pathogène que dans certaines circonstances. La recherche de la coagulase permet de différencier les deux espèces.

TRAITEMENT

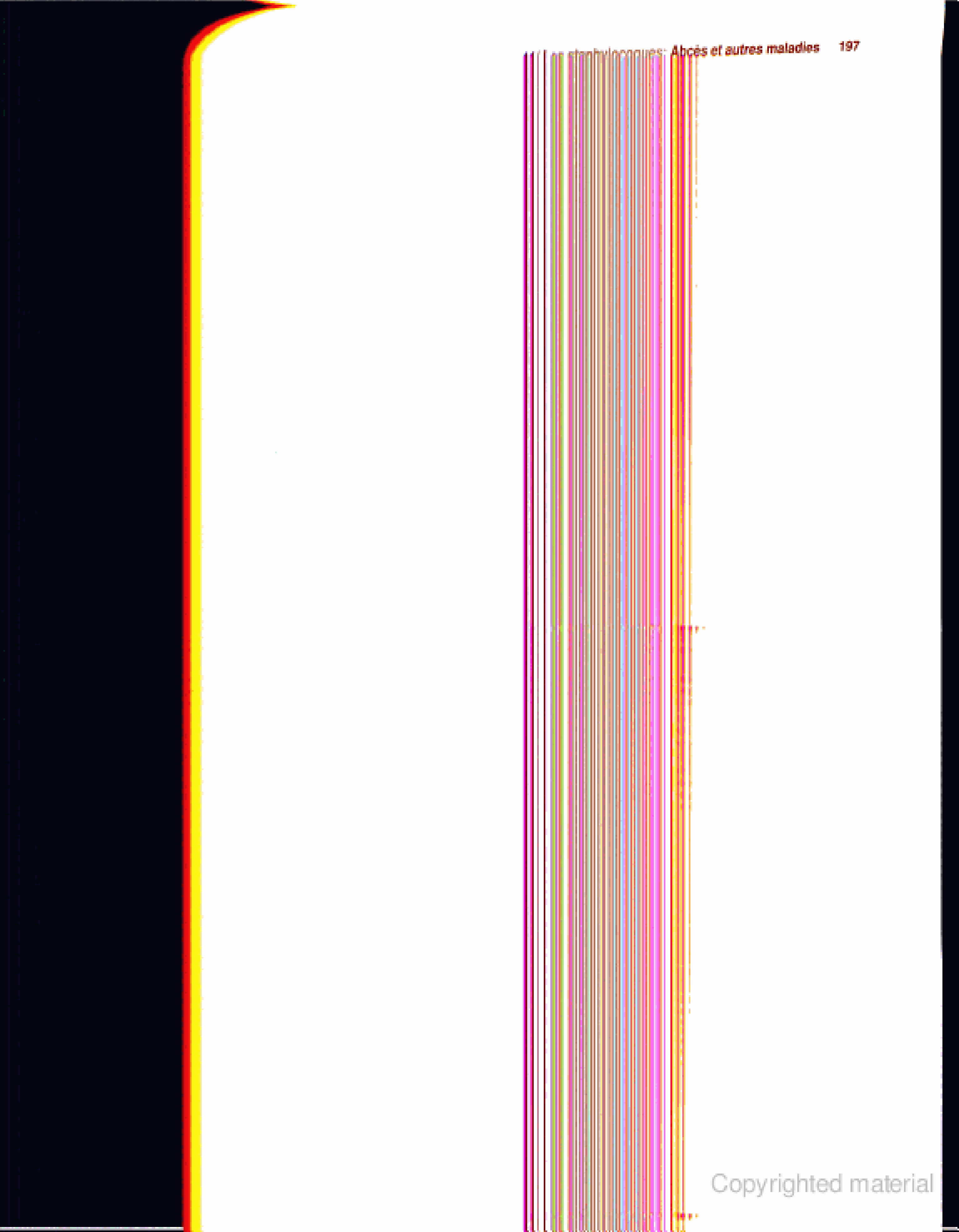
Un abcès staphylococcique comme ceux observés chez Mr S. doit être drainé et on doit administrer un antibiotique approprié au patient. La survenue précoce et étendue de souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline dans les années 60, a posé de graves problèmes thérapeutiques et a secoué la communauté médicale. En effet, il semble évident que le staphylocoque devrait être le premier germe à s'adapter à ces antibiotiques puissants, étant donné, justement, sa faculté d'adaptation.

La réponse de l'homme a été de développer des pénicillines et des céphalosporines résistantes aux β-lactamases, enzymes hydrolytiques responsables de la résistance aux pénicillines. Dans la plupart des cas, la résistance à l'antibiotique est codée par un gène situé sur un plasmide, ce qui contribue certainement à la diffusion rapide de germes résistants. Cela ressemble à une course entre les chimistes et les micro-organismes, car à peine de nouvelles molécules sont-elles synthétisées que de nouvelles souches de staphylocoques, résistantes à ces antibiotiques apparaissent. Plus récemment, on a noté une augmentation du nombre des infections causées par des staphylocoques résistants aux nouvelles pénicillines et aux céphalosporines résistantes aux β-lactamases. *S. aureus* et *S. epidermidis* en font tous deux partie et les infections causées par ces deux germes nécessitent maintenant un traitement à base de vancomycine.

La résistance à la méthicilline chez *S. aureus*, est médiée par la production d'une nouvelle protéine liant la pénicilline (PLP2a) qui est capable de maintenir l'intégrité de la cellule pendant la croissance et la division cellulaire lorsque les enzymes usuelles sont inhibées par les β-lactamines. La protéine est codée par un gène chromosomique appelé *mecA*. On a également retrouvé *mecA* chez les staphylocoques coagulase négative. Il est responsable de la diffusion à travers le monde, des staphylocoques méthicilline résistants. Aux U.S.A., 15% des souches nosocomiales de *S. aureus* sont méthicilline résistantes alors que 75% des souches de *S. epidermidis* sont résistantes. La production de PLP2a par le gène *mecA* varie considérablement et elle est contrôlée par au moins trois systèmes génétiques. C'est la présence de β-lactamines qui induit la synthèse de l'enzyme, mais les mécanismes de contrôle de cette synthèse sont mal connus.

D'autres classes d'antibiotiques (aminosides, macrolides) pourraient constituer une seconde ligne utile de médicaments pour le traitement de certains types d'infections staphylococciques (spécialement chez les patients allergiques à la pénicilline), bien que certaines souches soient aussi résistantes à ces antibiotiques. Le choix de l'antibiotique devrait être basé sur la sensibilité de la souche aux antibiotiques et sur les caractéristiques particulières du patient. Le traitement devrait être également instauré pendant un temps suffisamment long pour éradiquer complètement les germes.

Des vaccins ont été mis au point pour traiter les infections staphylococciques récalcitrantes, à répétition, et pour prévenir le portage. Les succès de ces vaccins ont été limités, probablement parce que les anticorps circulants jouent un rôle relativement mineur dans ces infections.



CONCLUSION

Les staphylocoques sont de puissants pathogènes, largement répandus dans l'environnement et capables de provoquer un certain nombre d'infections. Ce sont des germes coriaces qui peuvent survivre dans des conditions de vie difficile. Ils possèdent un grand nombre de facteurs de virulence qui leur permettent de provoquer des maladies graves par des mécanismes variés. Les maladies les plus fréquemment causées par ces pathogènes sont les infections pyogènes, conduisant parfois à la formation d'abcès dans les tissus profonds. Ils fabriquent également des toxines spécifiques qui sont à l'origine de maladies bien définies.

Les staphylocoques ont appris à s'adapter à de nouveaux environnements par l'acquisition de mécanismes de résistance et de nouveaux facteurs de virulence, comme en témoigne l'émergence récente d'une nouvelle maladie, le syndrome du choc toxique (TSS). Ces bactéries existent depuis longtemps et vont probablement évoluer et utiliser de nouveaux mécanismes pouvant entraîner des maladies graves. Il ne faut donc pas les négliger.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les principales maladies provoquées par les staphylocoques? Quelles sont, parmi ces maladies, les plus fréquentes et les plus graves?
2. Quelles sont les caractéristiques structurales, physiologiques, et écologiques des staphylocoques? Quels sont les principaux types de staphylocoques?
3. Comment entrons-nous en contact avec les staphylocoques dans les différentes maladies qu'ils provoquent?
4. Comment les staphylocoques pénètrent-t-il dans les tissus profonds? Comment s'installent-ils? Comment causent-ils la maladie? Pourquoi cette question est-elle particulièrement complexe pour certaines infections à staphylocoques, alors qu'elle ne l'est pas pour d'autres?
5. Comment l'organisme répond-il à différentes infections staphylococciques?
6. Quels sont les problèmes thérapeutiques rencontrés dans différentes infections staphylococciques? Quels sont les changements apparus au cours de ces dernières années?

LECTURES CONSEILLÉES

Chesney PJ, Bergdoll MS, Davis JP, Vergeront JM. The disease spectrum, epidemiology, and etiology of toxic shock syndrome. Ann Rev Microbiol 1984;38:315.

Easmon CSF, Adlam C. Staphylococci and staphylococcal infections. New York: Academic Press, 1984.

Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;321:601-612.

Radetsky P. The rise and (maybe not the) fall of toxic shock syndrome. Science 1985;85:72.

Sheagren JN. *Staphylococcus aureus*: the persistent pathogen. Part 1. N Engl J Med 1988;310:1386.

Sheagren JN. *Staphylococcus aureus:* the persistent pathogen. Part 2. N Engl J Med 1984;310:1437.

Les streptocoques 12

Ellen Whitnack

Les streptocoques constituent un groupe hétérogène de bactéries comprenant de nombreuses espèces qui colonisent et infectent l'homme ou l'animal. En médecine humaine, ils provoquent des maladies bénignes telles que l'angine banale, ou graves comme la méningite néonatale, l'abcès du cerveau, l'endocardite ou la gangrène. Les membres de ce groupe varié de bactéries partagent certaines caractéristiques: ils sont Gram positif, ils poussent en formant des chaînes ressemblant à de courts colliers de perles, et ont un métabolisme fermentatif (anaérobie), bien que la plupart d'entre eux soient tolérants vis à vis de l'oxygène et poussent facilement à l'air.

Les streptocoques sont classés de trois manières différentes, chacune ayant une implication clinique.

Le profil hémolytique: Sur gélose au sang, les colonies de streptocoques peuvent être entourées par une zone d'hémolyse partielle avec une **décoloration verdâtre** de l'hémoglobine (hémolyse α) ou une zone claire d'**hémolyse complète** (hémolyse β). Les streptocoques γ-«hémolytiques» sont en fait **non hémolytiques** et ne produisent aucune modification de la gélose autour des colonies.

Le groupe de Lancefield: Les streptocoques peuvent être groupés sérologiquement en fonction des antigènes majeurs de leur paroi (polyosides). Les groupes sont désignés de A à T. Certains streptocoques ne sont pas groupables.

Comme les autres bactéries, les streptocoques sont classés par espèce en fonction de leurs réactions métaboliques dans différents milieux de culture. Il existe plusieurs dizaines d'espèces.

Ces classifications sont indépendantes les unes des autres, en ce sens qu'une espèce donnée peut contenir plus d'un groupe ou profil hémolytique et vice-versa. Il en résulte une grande confusion qui peut cependant être considérablement améliorée, dans le cadre d'une utilisation clinique. Nous proposons un schéma (Fig. 12.1) qui est une version légèrement condensée de celui utilisé en pratique dans de nombreux laboratoires hospitaliers. Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est si important que nous l'étudierons dans un chapitre à part (Chapitre 13). Le streptocoque du groupe A occupe la première place. En effet, depuis sa découverte il y a environ un siècle par Pasteur, c'est le streptocoque qui a provoqué la plus grande variété de maladies, tué le plus de personnes, et suscité le plus de travaux de recherche.

LES STREPTOCOQUES DU GROUPE A

Cas clinique 1

M., 6 ans, revient de l'école fatigué et grincheux. A l'heure du repas, il est chaud et rouge et se plaint d'avoir mal à la gorge; il refuse de manger et vomit une fois. Sa mère l'emmène au dispensaire, où sa température est prise. Il a 39,4 °C. Le médecin l'examine et lui trouve la gorge rouge avec un exsudat blanchâtre sur les deux amygdales et des adénopathies cervicales associées. On lui fait un prélèvement de

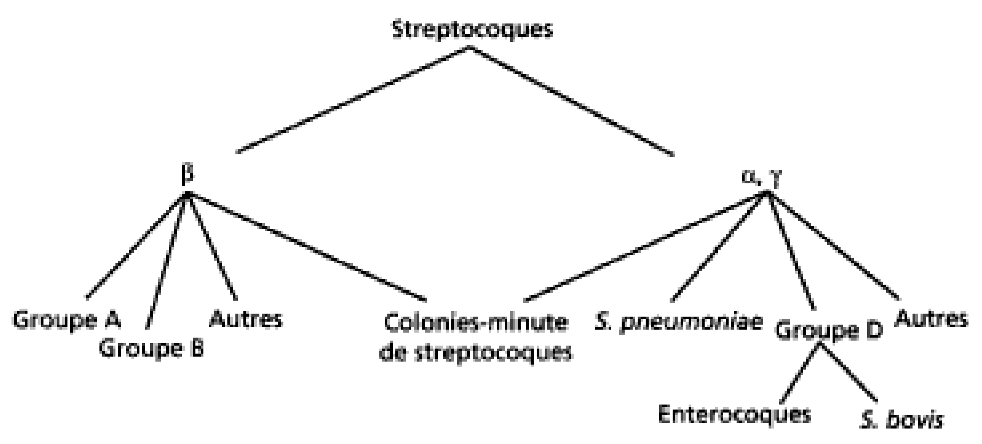


Figure 12.1. Classification des streptocoques. Les streptocoques β-hémolytiques sont quelquefois nommés simplement «streptocoques hémolytiques». Les streptocoques α- et γ-hémolytiques sont réunis dans le même groupe car la plupart des espèces ou groupes de cette partie du diagramme ont le même profil. Les streptocoques α hemolytiques sont souvent appelés streptocoques «viridans» à cause de la couleur verdâtre de l'hémolyse.

gorge. Un test ELISA rapide détectant l'antigène spécifique des streptocoques du groupe A, s'avère positif. Le médecin prescrit une injection de pénicilline-retard. En 2 jours, M. est complètement rétabli.

Cas clinique 2

L'histoire se passe en 1846, à Allgemeines Krankenhaus à Vienne. Frau M., une femme de 31 ans, a accouché, la veille de son quatrième enfant, après 36 heures de travail. Elle a perdu beaucoup de sang, elle est pâle, faible, et a été agitée toute l'après-midi. Tôt dans la soirée, elle a soudain un frisson, suivi d'une fièvre élevée. Les lochies (décharge utérine du postpartum) deviennent peu abondants et malodorants. A l'approche de minuit, Frau M. est atteinte de délire, et elle a un pouls très faible; le matin elle décède. C'est le sixième cas de la semaine dans la Division A.

On peut se poser les questions suivantes:

1. L'angine à streptocoques est-elle une maladie banale?
2. Pourquoi le médecin de M. utilise-t-il une pénicilline-retard plutôt qu'une pénicilline normale?
3. L'angine de M. et la mort de Frau M. ont-elles été provoquées par le même genre de streptocoques?
4. Comment attrape-t-on des streptocoques? Font-ils partie de la flore bactérienne normale?
5. M. avait une inflammation purulente au niveau de la gorge. Le pus est-il typique des maladies streptococciques? Les streptocoques provoquent-ils la formation de pus par le même mécanisme que les staphylocoques par exemple?

Les maladies provoquées par les streptocoques du groupe A

La plupart des streptocoques du groupe A appartiennent à l'espèce *S. pyogenes*, de sorte que, pour des raisons pratiques, les expressions «streptocoques du groupe A» et «*S. pyogenes*» sont utilisés comme des synonymes. Ce germe est connu comme pathogène depuis l'antiquité, mais semble avoir atteint un pic de virulence au cours du 19ème siècle, où il fut un véritable fléau; jusqu'au milieu de ce siècle, les maladies streptococciques graves étaient courantes et très redoutées. On craignait l'**angine** et la **scarlatine** (angine accompagnée d'un rash

cutané) pour leurs complications fréquentes à type d'abcès amygdaliens, d'otites, de mastoïdites, et plus rarement de septicémies et de méningites. Dans les années 30, les streptocoques A étaient la cause la plus fréquente de sepsis (environ 2/3 des cas). La **pharyngite streptococcique** (cas clinique 1) était assez fréquemment suivie d'un **rhumatisme articulaire aigu**, maladie inflammatoire affectant principalement le coeur et les articulations et qui peut provoquer des lésions définitives des valves cardiaques, créant une incapacité à vie, et le décès par embolie, endocardite bactérienne et insuffisance cardiaque. Il existait dans le temps, des salles, et même des hôpitaux entiers, consacrés aux enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu. Les **pneumonies** à streptocoques A étaient connues pour leur agressivité et leur tendance à produire des empyèmes (collection purulente située dans la cavité pleurale). L'**impétigo**, infection cutanée banale en elle-même, pouvait se compliquer d'une **glomérulonéphrite aiguë**; cette complication pouvait aussi survenir après une angine.

Les infections streptococciques des tissus mous étaient souvent fatales; l'**érysipèle**, infection de la peau et des tissus sous-cutanés, a ravagé les campements militaires pendant la Guerre Civile aux U.S.A., «à la manière d'une faux» (selon les propres termes de l'historien James McPherson). La **fasciite nécrosante** et la **myosite** à streptocoques pouvaient compliquer n'importe quelle blessure, chez les civils comme chez les militaires, avec pour conséquence le décès, à moins que le tissu infecté n'ait été excisé ou amputé. Aujourd'hui encore, certains chirurgiens se souviennent de la «gangrène des hôpitaux» (fasciite nécrosante streptococcique compliquant les blessures chirurgicales). De nos jours, les blessés de guerre ont toujours un traitement prophylactique à base de pénicilline.

Enfin, le streptocoque A a été la cause la plus courante du mal dont fut atteint Frau M, la **fièvre puerpérale** (endomyométrite et septicémie du postpartum). C'est ce germe (bien qu'il ne le savait pas à l'époque) que combattait Ignaz Semmelweis. Celui-ci, en effet, suspectant une contagion par «quelque chose» que les médecins qui avaient effectué une autopsie, devaient transporter au niveau de leurs mains, exigea que les médecins qui s'occupaient de femmes sur le point d'accoucher à l'Allgemeines Krankenhaus, se désinfectent les mains avec du chlorure de chaux, avant d'examiner leurs patientes. Le taux de mortalité chuta de 9,92% en 1847 à 1,27%, 2 ans plus tard, ce qui rapporta à Semmelweis une place éternelle au panthéon médical (pas de son vivant toutefois).

L'angine et l'impétigo sont encore d'actualité, mais l'incidence des infections streptococciques sévères, et du rhumatisme articulaire a diminué depuis la seconde guerre mondiale et probablement bien avant, au moins dans les pays développés. On ne peut attribuer cela uniquement à la pénicilline, car l'incidence des infections graves, avait déjà baissé avant l'avènement de la pénicilline, de même que l'incidence du rhumatisme articulaire aigu. On pense plutôt que la nature du germe a changé. Peut-être est-ce dû à l'amélioration du niveau de vie (meilleure hygiène, diminution de la promiscuité), ainsi qu'à l'utilisation très répandue de la pénicilline, ces ceux facteurs rendant plus difficile la transmission rapide du germe d'un individu à l'autre. En tout cas, au milieu des années 80, les maladies streptococciques sévères semblaient à peu près éradiquées.

Cependant, en 1985, une épidémie de **rhumatisme articulaire aigu** a éclaté à Salt Lake City, rien de similaire à ce qui se passait dans le temps, mais assez grave tout de même, avec 18,1 cas pour 100.000 enfants par an, soit huit fois le taux moyen de ces 15 dernières années. Depuis lors, des épidémies se sont déclarées dans plusieurs endroits, en particulier dans la vallée de l'Ohio, et on a rapporté une augmentation de l'incidence du rhumatisme articulaire aigu dans tout le pays. En même temps, des cas d'infections graves se sont accumulés, dont des septicémies sévères tuant jusqu'à un tiers des patients, y compris des jeunes gens en bonne santé, malgré le traitement à la pénicilline. Ces septicémies sont caractérisées par un «**syndrome toxique streptococcique**» qui rappelle le

syndrome du choc toxique staphylococcique (TSS - Chapitre 11), et qui se manifeste par de l'hypotension, une atteinte rénale, et un rash cutané desquamant. La résurgence de maladies streptococciques graves a redonné de l'intérêt aux streptocoques du groupe A, en même temps qu'elle a suscité une certaine appréhension devant le retour de ce vieil ennemi.

La rencontre

Les streptocoques du groupe A vivent sur la peau et les membranes muqueuses; le taux de portage pharyngé parmi les enfants en âge scolaire en hiver peut aller jusqu'à 20%. Le germe diffuse d'une personne à l'autre, la plupart du temps de façon asymptomatique, probablement à travers les gouttelettes salivaires; il pourrait aussi être transmis par le fait de porter les mains contaminées à la bouche. Des épidémies de pharyngite streptococcique d'origine alimentaire peuvent parfois survenir lorsque de la nourriture touchée par un porteur de streptocoques, est laissée à température ordinaire avant d'être consommée. Dans le cas des infections de la peau et des tissus mous, il semble exister d'autres modes de transmission tels que des serviettes, des squames, et par contact cutané direct.

La porte d'entrée

La première étape dans l'installation d'une infection streptococcique, comme pour toutes les infections épithéliales, est l'adhésion des bactéries aux cellules épithéliales, de manière à ce que les germes puissent se multiplier sans être balayés par les sécrétions. Un candidat majeur pour servir d'**adhésine** dans la colonisation du pharynx est l'**acide lipotechoïque (LTA)**. Les acides techoïques sont des constituants de l'enveloppe de nombreuses bactéries Gram positif (Chapitre 3). Le LTA des streptocoques du groupe A est un polymère d'environ 25 sous-unités de **glycérophosphates,** avec un **lipide** (palmitate) attaché à son extrémité. Les streptocoques qui ont un LTA abondant à leur surface sont en général "collants", mais ils interagissent aussi spécifiquement avec la **fibronectine**, protéine de l'hôte recouvrant les cellules épithéliales de l'oropharynx. L'interaction est médiée par la fraction lipidique. Une structure hydrophobe, quelque soit sa taille, ne peut faire saillie à la surface d'une cellule, et on pense que le LTA pourrait y parvenir en se complexant avec une protéine de surface, la **protéine M,** par l'intermédiaire de son squelette de polyglycéro-phosphates (Fig. 12.2).

La diffusion

La diffusion des streptocoques du groupe A dans les tissus, semble dépendre de la façon dont l'infection est acquise. Les **infections streptococciques de la peau et des membranes muqueuses restent en général bien localisées**. L'impétigo, au pire, donne un ulcère enflammé appelé **ecthyma**. Les infections pharyngées peuvent être très sévères, avec nécrose, formation d'abcès, à la surface et à la périphérie des amygdales, et parfois diffusion dans le sang; cependant la diffusion aux tissus adjacents est rare. Lorsque cela survient, il en résulte généralement un **érysipèle facial**; on ne connaît pas la voie empruntée par les streptocoques entre le pharynx et la peau du visage. Les streptocoques peuvent infecter d'autres épithéliums du tractus respiratoire supérieur, tels que les sinus et l'oreille moyenne, où là encore ils peuvent devenir invasifs localement comme dans la mastoïdite.

A l'opposé, les streptocoques infectant les tissus plus profonds (comme dans une blessure) peuvent diffuser très rapidement grâce à la sécrétion d'enzymes (protéases, hyaluronidase, DNAase, et streptokinase). La **streptokinase** se lie au **plasminogène** de l'hôte pour former des complexes qui catalysent la conversion

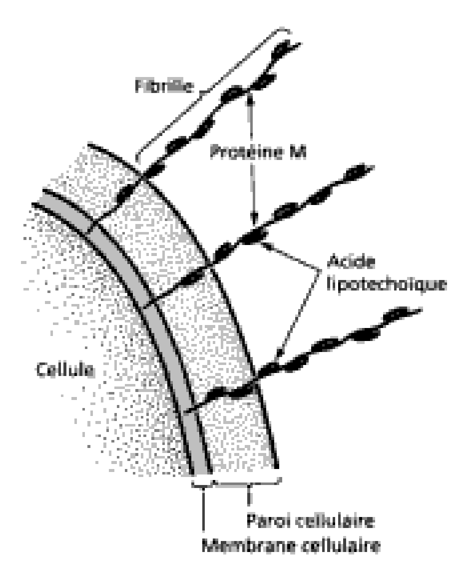


Figure 12.2. Structures de surface de *S. pyogenes*. Fibrilles de protéine M «ornées» de molécules de LTA (acide lipotechoïque), à la surface de la membrane cellulaire.

du plasminogène en **plasmine**. Ce dernier **dégrade la fibrine** ainsi qu'un certain nombre d'autres protéines. (Une enzyme très similaire, du groupe des streptocoques C, est utilisée pour favoriser la dissolution des caillots, spécialement dans les artères coronaires de patients atteints de crise cardiaque). Toutes ces enzymes permettent au streptocoque de détruire presque toutes les grosses molécules qui se trouvent sur son passage, favorisant ainsi la diffusion rapide à travers les tissus. Le pus, dans les infections streptococciques, est particulièrement rare et fluide car les grosses molécules responsables de sa viscosité, principalement l'ADN et la fibrine, ont été dégradées. On ne comprend pas pourquoi les infections profondes (érysipèle, fasciite) sont caractérisées par une forte et rapide diffusion locale alors que ce n'est pas le cas dans les infections épithéliales (impétigo, pharyngite).

La multiplication

Pour se multiplier dans les tissus, les streptocoques doivent éviter d'être phagocytés. La résistance à la phagocytose est le mécanisme de virulence des streptocoques du groupe A qui est le mieux compris. Ce mécanisme met en jeu trois protéines: la **protéine M**, molécule en forme de bâtonnet qui recouvre la surface de la cellule bactérienne à la manière d'une couche de duvet; l'**acide hyaluronique**, qui forme une capsule mucoïde; et peut-être, une **C5a peptidase** de découverte récente, qui inactive une chimiotaxine phagocytaire puissante, synthétisée au cours de l'activation du complément (Chapitre 6).

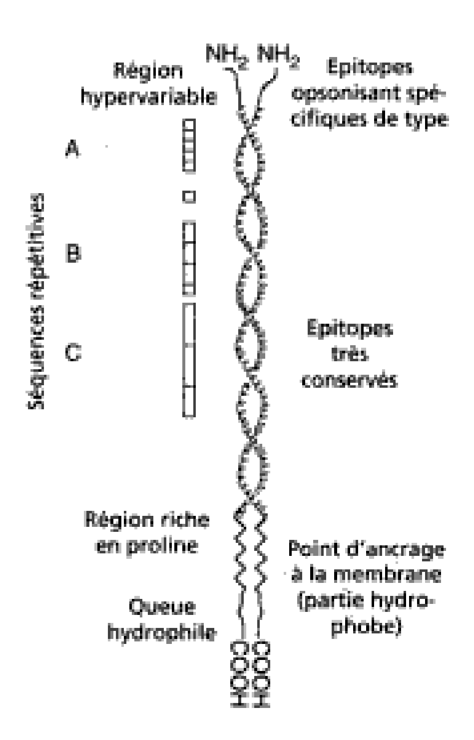


Figure 12.3. Protéine M des streptocoques du groupe A. Les molécules de protéine M sont constituées de 500 résidus. Elles sont ancrées dans la membrane cellulaire par une séquence hydrophobe située près de l'extrémité C-terminale de la molécule; enfouie dans la membrane, se trouve une séquence riche en glycine et en proline; la molécule de protéine M a l'aspect d'une fibrille qui se projette à l'extérieur de la membrane. Les fibrilles, de structure α hélicoïdale, contiennent deux ou trois groupes de séquences répétitives d'acides aminés. Tous les sept acides aminés, on note un acide aminé hydrophobe qui favorise la structure en superhélice, de sorte que chaque fibrille est constituée, en fait, de deux molécules de protéine M à structure α hélicoïdale, enroulées l'une sur l'autre. La partie N-terminale de la protéine M malgré son hétérogénéité structurale, a la capacité de se lier au fibrinogène, ce qui protège les germes de l'opsonisation non spécifique par le complément (voie alterne).

LA PROTÉINE M

La protéine M (Fig. 12.3) est le facteur antiphagocytaire le plus important de *S. pyogenes* et constitue l'élément central de la pathogénicité du streptocoque. Cette protéine est nécessaire à l'expression de la virulence; les germes qui n'ont pas de protéine M sont rapidement opsonisés par le complément (voie alterne). Ceux qui possèdent une protéine M se lient au fibrinogène, à la fibrine et à leurs produits de dégradation pour former un revêtement dense à leur surface (Fig. 12.4). Les molécules de fibrinogène se lient à la partie extérieure des molécules de protéine M, à côté de leur extrémité. Même en l'absence de fibrinogène et de ses dérivés, les streptocoques qui ont une protéine M sont peu opsonisés par la voie alterne. En effet, comme cela se passe avec d'autres particules qui ne peuvent activer cette voie, la C3 convertase qui se forme à la surface de la bactérie, est rapidement détruite par le facteur protéique H, retardant ainsi le dépôt de complément opsonisant (Chapitre 8).

Heureusement pour l'hôte, il y a un moyen de contourner les mécanismes de défense anti-opsonisation de la bactérie; les extrémités de la protéine M font saillie dans le revêtement de fibrinogène, de manière à ce que les **anticorps anti-protéine M** puissent opsoniser le germe. Les anticorps anti-protéine M sont les seuls anticorps anti-streptococciques capables d'opsoniser les streptocoques A, et une fois acquis, ils protègent l'hôte d'une réinfection. Malheureusement pour nous, il existe environ **80 sortes de protéines M différentes** (sérotypes), et l'immunité protectrice est strictement spécifique de type, de sorte qu'il est possible de faire des infections répétées à streptocoques appartenant à des sérotypes différents. La partie C-terminale de la protéine M est hautement conservée d'un sérotype à l'autre, mais la partie N-terminale varie, surtout au niveau de l'extrémité, ce qui explique les nombreux sérotypes. Etant donné que c'est la partie N-terminale qui se lie aux anticorps opsonisants, cette **variation antigénique ou sérotypique** fournit à la bactérie un moyen de se maintenir chez l'homme. A mesure que les individus infectés s'immunisent contre un type particulier de protéine M, il apparaît un nouveau variant. Comment se forment les différents sérotypes? Les molécules de protéine M contiennent des groupes de séquences répétitives d'acides aminés, formés d'environ 40 résidus, qui proviennent de la duplication du gène. Ces parties sont similaires, mais ne sont pas

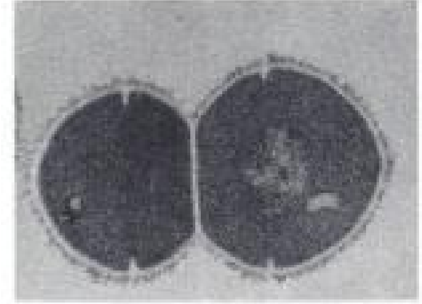
identiques, car elles comportent des mutations. L'ADN codant pour une partie donnée peut se recombiner avec l'ADN codant pour un fragment légèrement différent et donner des recombinants ayant une séquence de base différente de celle des deux parents. Ainsi, de nouveaux épitopes peuvent, par recombinaison, être représentés à un taux supérieur au taux habituel de mutations au hasard.

LA CAPSULE D'ACIDE HYALURONIQUE

C'est la deuxième structure antiphagocytaire à la surface du streptocoque. Elle rend les bactéries généralement glissantes et interfère avec l'attachement aux phagocytes. Paradoxalement, les streptocoques sécrètent une hyaluronidase qui, au cours de l'infection des tissus, détruit la capsule. Cette dernière interfère avec l'attachement aux cellules épithéliales in vitro, pourtant elle n'empêche pas les bactéries de se fixer efficacement in vivo. On peut se demander si, lorsque les germes sont en contact avec les surfaces épithéliales, la synthèse de la capsule est arrêtée ou si la production de hyaluronidase est déclenchée. Les streptocoques isolés à partir d'épidémies de rhumatisme articulaire aigu ont en général une capsule importante. L'acide hyaluronique est très faiblement immunogène, étant un antigène du "soi». Quel est alors son rôle dans la pathogénie de la maladie? Sa synthèse est-elle co-régulée avec celle d'un antigène rhumatogène? On n'a pas encore de réponse à ces questions.

LA C5A PEPTIDASE

La **C5a peptidase** est la troisième molécule antiphagocytaire; elle clive six acides aminés au niveau de l'extrémité C-terminale du **C5a** qui est le principal **facteur chimiotactique** du complément. La molécule clivée est inactive. Dans un modèle d'infection péritonéale, on s'est aperçu que les streptocoques mutants qui n'avaient pas de C5a peptidase attiraient plus rapidement les phagocytes que ne le faisaient les souches sauvages. Les taux de mortalité, cependant étaient les mêmes. La C5a peptidase pourrait donc jouer un rôle, tout comme les facteurs de virulence, dans la pathogénie des infections streptococciques.



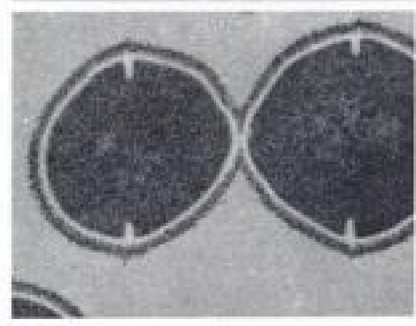


Figure 12.4. Les streptocoques du groupe A. En haut, photographie des micro-organismes tels qu'ils apparaissent après culture en milieu liquide. Remarquez la couche irrégulière de protéine M et de LTA, à la surface des micro-organismes. La capsule hyaluronique est déshydratée et détruite à cause du procédé de fixation, et on ne la voit pas. En bas, les mêmes streptocoques après immersion dans du plasma. Notez l'aspect dense de la couche irrégulière, donné par le fibrinogène lié à la protéine M. Dans cette culture jeune, les chaînes sont composées de deux à trois cellules. Des cloisons sont en train de se former en vue de la prochaine division cellulaire.

Les dommages

Les streptocoques ont la propriété assez caractéristique, de provoquer une réponse inflammatoire intense au niveau des tissus. Ils élaborent de nombreuses substances qui peuvent léser les cellules des mammifères ou activer les phagocytes et les lymphocytes, mais on ne connaît pas leur rôle exact in vivo, ceci pour deux raisons au moins: (a) on ne dispose de **mutants isogéniques** que depuis peu de temps et (b) il n'existe pas de bons modèles animaux pour étudier les infections streptococciques. Nous allons évoquer ici deux groupes de toxines, les **streptolysines** et les **exotoxines pyrogènes.** Les **streptolysines S et O** sont les toxines responsables de l'hémolyse observée sur gélose au sang. Elles peuvent **lyser n'importe quel type de cellule**, et pas seulement les hématies. Les streptocoques qui ont de la streptolysine S à leur surface peuvent être détruits par les phagocytes. Mais une fois tués, ils libèrent la streptolysine S qui va lyser les phagocytes. L'importance de ces toxines dans la pathogénie est incertaine car elles sont facilement inactivées par des substances phospholipidiques et par d'autres substances du sérum; l'hémolyse, par exemple, n'est pas spécifique aux infections streptococciques. Aucune autre substance, cependant, n'a pu être désignée comme agent de la nécrose tissulaire que l'on observe dans certaines infections.

Les trois **exotoxines pyrogènes** streptococciques (**SPEs**) A, B, et C appartiennent à une grande famille de toxines pyrogènes qui comporte également les entérotoxines staphylococciques et la toxine TSS du staphylocoque (Chapitre 11). Ces protéines varient dans leur structure mais il existe des homologies au

niveau de leurs séquences. Les toxines streptococciques ont également été appelées «**toxines érythrogènes**» car elles sont responsables du rash cutané observé dans la scarlatine. Les exotoxines pyrogènes ont un certain nombre de propriétés biologiques en commun. Ce sont des **mitogènes des cellules T** (ou plus précisément, ce sont des **superantigènes**; voir ci-dessous), elles augmentent les réactions d'hypersensibilité retardée et suppriment les réponses anticorps. Les exotoxines streptococciques potentialisent les effets biologiques de l'endotoxine des bactéries Gram négatif, et comme l'endotoxine, elles stimulent la libération, par les monocytes, de **tumor necrosis factor** et d'**interleukine-1**, principaux médiateurs du choc toxique (Chapitre 6). La réapparition d'infections streptococciques sévères, entraînant un choc, a été corrélée épidémiologiquement à la réapparition d'exotoxine A (**SPE A**) dans les isolements de streptocoques, phénomène déjà observé, dans le temps, avec les cas de scarlatines graves. Dans une étude récente, huit souches sur dix, isolées à partir d'infections sévères accompagnées de choc, produisaient de l'exotoxine A. Le fait que cette exotoxine ait presque complètement disparu pour réapparaître des années plus tard, demeure un mystère.

Le rhumatisme articulaire aigu

Il se peut que l'incidence des infections streptococciques graves, qui mettent en danger la vie des patients, soit en augmentation, elles demeurent cependant rares. L'angine banale à streptocoques qui, la plupart du temps, pourrait guérir sans traitement, est beaucoup plus fréquente. Cependant, c'est la seule infection qui se complique par un **rhumatisme articulaire aigu** (RAA), maladie pouvant être extrêmement grave. Le RAA est une «**séquelle non suppurative** « de la pharyngite à streptocoque A, au contraire des complications suppuratives telles que l'abcès périamygdalien. Il se manifeste chez la plupart des patients par une **polyarthrite**, une atteinte cardiaque, ou les deux. Certaines manifestations observées occasionnellement, comportent un désordre neurologique appelé la chorée de Sydenham (danse de St-Guy), des nodules sous-cutanés, et un rash appelé erythema marginatum. Toutes ces manifestations peuvent régresser excepté l'atteinte cardiaque.

Dans le pire des cas, les patients atteints d'une cardiopathie rhumatismale meurent d'**insuffisance cardiaque** au cours de l'attaque aiguë. Le plus souvent, ils survivent et récupèrent, mais chez certains patients (généralement ceux qui ont les symptômes les plus sévères durant l'attaque aiguë), les lésions cardiaques progressent de façon insidieuse pour donner une **nécrose de la valve**, avec rétrécissement de l'orifice et incapacité à se refermer correctement, provoquant des phénomènes de **reflux**. Cela crée une nouvelle série de complications, certaines directement liées à l'affaiblissement de la fonction cardiaque, d'autres liées à l'**endocardite bactérienne**, provoquée par l'atteinte des valves par les bactéries qui passent dans la circulation sanguine (Chapitre 67).

QUELQUES OBSERVATIONS-CLEF

- Seuls les streptocoques du groupe A donnent un RAA, et le pharynx est le seul lieu dont l'infection soit suivie par un RAA. Certains sérotypes du groupe A sont «rhumatogènes», d'autres ne le sont pas.
- Pour que le RAA apparaisse, l'infection streptococcique doit susciter une réponse immune chez l'hôte. Le portage du germe sans réponse immune, ou bien une infection symptomatique sans réponse immune (comme cela survient parfois lorsque les patients sont traités rapidement, et même, à l'occasion, chez des personnes non traitées), n'entraînent pas de RAA.
- Le RAA peut être complètement évité par traitement de la pharyngite par la pénicilline. Le traitement peut être retardé jusqu'à une semaine et être encore

efficace, mais il doit être poursuivi jusqu'à l'éradication totale des germes. En fait, **la principale raison de traiter l'angine avec de la pénicilline est d'éviter le RAA.**

- Un RAA peut survenir après une affection asymptomatique. Un tiers, voire plus, des patients ayant un RAA ne se rappellent pas avoir eu une angine. Comment sait-on, alors, que ces patients ont fait une infection streptococcique? Cela se traduit par des titres élevés d'anticorps dirigés contre des antigènes streptococciques variés.
- Le RAA ne répond pas à la pénicilline, de même que l'on n'a pas de preuve convaincante de la présence dans les tissus lésés, de streptocoques vivants ou morts ou encore de fragments de streptocoques.
- Une fois qu'un patient a eu une crise de RAA, il reste très sensible aux rechutes pouvant survenir après une angine à streptocoques, chacune d'entre elles pouvant léser davantage le coeur. Ces patients doivent avoir un traitement antibiotique prophylactique jusqu'à l'âge adulte, si ce n'est pendant toute leur vie.
- Il n'existe pas de résistance naturelle à l'angine à streptocoques, on note pourtant que moins de 10% des gens sont sensibles au RAA.

PATHOGÉNIE DU RAA

Le RAA est provoqué uniquement par certains streptocoques du groupe A, localisés au niveau du pharynx, de certaines personnes seulement. Il n'est donc pas étonnant que la pathogénie de cette maladie ait dérouté cinq générations de chercheurs. L'hypothèse majeure pendant quelques années a été de dire que le RAA était une **maladie auto-immune** provoquée par l'infection streptococcique. Les streptocoques possèdent un certain nombre d'antigènes qui «croisent», c'est-à-dire qu'ils **partagent certains épitopes**, avec les tissus humains, surtout le muscle cardiaque et le tissu conjonctif des valves. Certains de ces épitopes font partie intégrante de la molécule de protéine M. Les anticorps dirigés contre certaines protéines M purifiées réagissent avec la myosine, la phosphorylase et plusieurs autres protéines non identifiées du tissu cardiaque, ainsi qu'avec certaines protéines du cerveau et de la synovie. De plus, des **auto-anticorps** sont retrouvés dans le sang des personnes atteintes de RAA. Cela peut sembler être une preuve irréfutable de la nature auto-immune du RAA, mais en fait, il est peu probable que ces anticorps expliquent l'apparition d'un RAA. En effet, les auto-anticorps sont aussi retrouvés chez les patients qui ont fait une pharyngite non compliquée, même s'ils sont en plus faible quantité. Un autre argument contre le rôle de ces auto-anticorps, est que la période de latence entre la pharyngite et le RAA est aussi longue dans les rechutes que dans la crise initiale de RAA.

Les recherches en cours sur la pathogénie du RAA sont orientées vers l'hypothèse que le mécanisme pathogène est lié à l'**auto-immunité cellulaire** et non à l'auto-immunité humorale; les réactions croisées des antigènes streptococciques avec différents antigènes humains seraient à l'origine d'une réaction des cellules T. En effet, des préparations streptococciques diverses, telles que des fragments de protéine M contenant les épitopes croisant avec le coeur, stimulent la production de cellules T cytotoxiques actives contre des cellules du coeur en culture. On s'intéresse aussi aux exotoxines pyrogènes. Ces molécules sont ce qu'on appelle des «**superantigènes**»; en tant qu'antigènes, elles stimulent la prolifération des lymphocytes T en présence des molécules du CMH de classe II portées par les cellules présentatrices de l'antigène (Chapitre 7), mais elles interagissent aussi avec les **régions conservées** des domaines V des récepteurs des cellules T, plutôt qu'avec les régions hypervariables, ce qui entraîne une **activation polyclonale**, c'est-à-dire la formation d'un grand nombre de molécules d'anticorps portant différentes spécificités. Des données récentes suggèrent

que certaines régions de la protéine M ont également cette propriété. Ce phénomène pourrait contribuer de façon importante à la **rupture de la tolérance aux antigènes du soi** et à l'induction de l'auto-immunité. Les travaux de recherche poursuivis dans ce domaine sont encore à leurs débuts, mais en l'absence de modèle animal, des études comme celles-ci constituent la voie la plus prometteuse pour nous éclairer sur la pathogénie du RAA.

La glomérulonéphrite aiguë

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) est l'autre séquelle non suppurative de l'infection streptococcique. Elle est provoquée uniquement par quelques sérotypes (types M) et probablement par certaines souches seulement, parmi ces sérotypes. Cette maladie diffère du RAA de plusieurs façons importantes. Contrairement au RAA, elle peut faire suite soit à une pharyngite, soit à un impétigo. Dans certaines épidémies, le taux de GNA peut aller jusqu'à 40% des infections streptococciques, ce qui suggère une sensibilité vis à vis de cette maladie très répandue, voire universelle. Les rechutes sont rares, probablement parce que le nombre de souches néphritogènes est limité. La GNA n'est pas évitée de façon certaine avec un traitement antibiotique.

La GNA provoque une hypoalbuminémie (à cause d'une fuite de protéines au niveau du glomérule rénal) et une rétention de sel. Les patients sont pâles, avec les yeux gonflés, et des oedèmes au niveau des mains et des pieds. Leurs urines contiennent des quantités anormales de protéines, de leucocytes, et d'érythrocytes, si bien qu'elles peuvent avoir un aspect trouble ou un peu hématique. La sévérité de la GNA peut aller de la GNA asymptomatique (détectée seulement par l'analyse de l'urine) à l'insuffisance rénale aigüe, mais la plupart des patients guérissent.

Il semble que la pathogénie de la GNA implique une **réponse inflammatoire** provoquée par des **complexes immuns** car des dépôts d'IgG et de complément (C3) sont retrouvés sur la surface épithéliale de la membrane basale, et les taux de complément dans le sang sont abaissés. La nature de l'antigène impliqué n'est pas connue. Il se peut que des phénomènes d'auto-immunité interviennent dans la mesure où des réactions croisées ont été décrites entre les antigènes streptococciques et le tissu glomérulaire. Les antigènes streptococciques pourraient se déposer dans les glomérules soit avant, soit après avoir formé des complexes avec les anticorps. On s'intéresse beaucoup actuellement à une protéine, «l'endostreptosine», située dans le cytoplasme et la membrane cellulaire des streptocoques néphritogènes. Cette protéine a été retrouvée sous la membrane basale glomérulaire dans des biopsies rénales, très tôt au cours de la GNA, et pourrait être l'antigène responsable.

Paradigme: mimétisme moléculaire

Dans ce chapitre, nous avons évoqué deux maladies, la glomérulonéphrite aiguë streptococcique (GNA) et le rhumatisme articulaire aigu (RAA), qui sont provoquées en définitive, par un germe pathogène (le streptocoque A), mais qui **surviennent une fois que l'infection streptococcique a eu lieu**. Il s'agit là de deux maladies parmi tant d'autres, la plupart d'entre elles impliquant un phénomène d'**inflammation**. La composante inflammatoire ainsi que la période de latence entre l'infection et la maladie (pouvant aller de plusieurs jours à quelques semaines), évoque une pathogénie immune.

Comment ces maladies surviennent-elles? De façon plus générale, un micro-organisme peut agir de quatre manières contre l'hôte; il peut:

- Détruire ses cellules, en les envahissant, ou en sécrétant des cytotoxines létales;
- Entraîner un dysfonctionnement des cellules, en les parasitant ou en les

intoxiquant;

- Susciter une réponse inflammatoire non spécifique;
- Susciter une réponse inflammatoire spécifique.

Un germe peut, par exemple, provoquer une réponse inflammatoire entrainant la destruction des cellules microbiennes. Il en résulte une libération de constituants toxiques qui lèsent les cellules hôtes, créant un «néoantigène» ou révélant un «cryptoantigène» qui suscite la production d'anticorps. De tels anticorps se lient avec les antigènes pour former des **complexes immuns fixes** et des **complexes immuns circulants**. Les premiers favorisent de nouveaux phénomènes d'inflammation au niveau du **site de l'infection**, alors que les seconds provoquent des réponses inflammatoires au niveau de l'**endroit où ils se déposent**; le micro-organisme, parmi ses milliers d'épitopes, peut en partager certains avec les molécules de l'hôte (**mimétisme moléculaire**). Si l'hôte est poussé à amplifier la réponse, normalement quiescente, vis à vis de ces épitopes du soi, une maladie auto-immune peut survenir. Evidemment, démêler les mécanismes de la pathogénie d'une maladie constitue une tâche complexe et un véritable défi. En particulier, deux problèmes compliquent la recherche d'une pathogénie immune dans les maladies post-infectieuses: (a) l'**identification des antigènes** (microbiens, de l'hôte, ou les deux) contre lesquels la réponse immune est dirigée; et (b) **distinguer les réponses auto-immunes** qui entraînent des lésions cellulaires, des réponses auto-immunes qui en résultent, et qui ne sont pas pathogènes par elles-mêmes.

Il existe un groupe de maladies que l'on appelle «spondylarthropathies séronégatives" (c'est-à-dire facteur rhumatoïde négatif) qui incluent les «**arthrites réactives**» faisant suite aux infections gastro-intestinales et aux infections génito-urinaires dues à toute une variété de bactéries (*Chlamydia*, *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella* et *Campylobacter*). Certains patients atteints d'arthrite réactionnelle ont une urétrite associée à une conjonctivite (syndrome de Reiter). La **spondylarthrite ankylosante**, c'est-à-dire une arthrite de la colonne vertébrale entrainant une fusion, est une autre maladie de la famille des spondylathropathies négatives; elle est également associée à une inflammation au niveau du tractus gastro-intestinal et du tractus génito-urinaire (maladie de Crohn, prostatite chronique). Les antigènes de plusieurs pathogènes entériques et urogénitaux ont été retrouvés dans le liquide articulaire (stérile) de certains patients atteints d'arthrite réactionnelle, suggérant que l'arthrite pourrait être due simplement à une réponse inflammatoire à des antigènes bactériens *in situ*. Cependant, la plupart des patients atteints de ces maladies sont porteurs du marqueur HLA-B27 du CMH (Chapitre 7). Ainsi, environ 90% des patients caucasiens ayant une spondylarthrite ankylosante ont l'allèle HLA-B27 et environ 80% des patients ayant un syndrome de Reiter ont aussi cet allèle HLA.

Le rôle du HLA-B27 dans ces maladies est encore très mal connu. On a déterminé que le HLA-B27 partageait certaines caractéristiques structurales avec une protéine bactérienne. Par ailleurs, on sait que certains anticorps spécifiques de certaines bactéries, comme *Klebsiella pneumoniae*, peuvent se lier de façon spécifique aux cellules exprimant le HLA-B27. Tout cela suggère qu'une réponse immune établie au cours de certaines infections bactériennes pourrait entrainer la production d'anticorps qui croisent avec le soi, entraînant des lésions au niveau des cellules et des tissus, et donc, la maladie (mimétisme moléculaire).

Cette hypothèse, en ce qui concerne la spondylarthrite ankylosante, pose quelques problèmes, et non des moindres, en particulier, le fait que le HLA-B27 soit exprimé sur toutes les cellules; Dans ce cas, une réaction humorale dirigée contre le soi ne devrait pas produire une maladie limitée au tissu synovial de la colonne vertébrale comme c'est le cas dans la spondylarthrite ankylosante. Il y a pourtant une façon de concilier ces faits. Benjamin et Parham, dans leur modèle de «peptide arthritogène» ont suggéré que la spondylarthrite ankylosante serait le résultat d'une réponse immune médiée par les cellules T, vis à vis d'une **combinaison peptide-HLA-B27**. La spécificité tissulaire de la maladie s'explique par l'hypothèse que le peptide ne serait

retrouvé normalement que dans le tissu synovial. Ainsi, l'explication de la nature apparemment auto-immune de la spondylarthrite ankylosante, serait que certains pathogènes contiennent des protéines qui sont **«préparées» par des cellules présentatrices de l'antigène** pour donner des peptides similaires aux peptides spécifiques de l'articulation, et qui se lient normalement au HLA-B27. Les infections stimuleraient les taux normalement bas de cellules T capables de reconnaître le complexe HLA-B27- peptide et provoqueraient ainsi une réponse cytotoxique médiée par les lymphocytes T.

Il est également probable que certaines **maladies inflammatoires chroniques qui ne font pas suite à une infection particulière**, soient néanmoins, le résultat de réponses immunes contre des antigènes microbiens. De nombreux pathogènes ont été proposés comme cause possible de maladies telles que l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, et l'arthrite chronique juvénile (il s'est avéré qu'une partie de ces patients souffrant d'arthrite juvénile avait en fait une maladie de Lyme - Chapitre 25). Un sujet qui suscite beaucoup d'intérêt, actuellement, est le mimétisme moléculaire qui existe entre les **protéines du choc thermique** (heat-stock proteins ou HSP) des bactéries et celles de l'homme, à l'origine de réactions auto-immunes. Ces protéines sont appelées ainsi car leur expression est stimulée par l'augmentation de température et par d'autres stress. Des homologies ont été mises en évidence entre les HSP des mitochondries chez l'homme et celles de nombreuses bactéries. Dans une étude récente, on a mis en évidence une prolifération des cellules T de patients atteints d'arthrite chronique juvénile, en réponse à la HSP 60 de l'homme, et à d'autres protéines du choc thermique d'origine bactérienne, spécialement celles obtenues à partir des bactéries isolées dans les articulations. Les protéines du choc thermique d'origine animale suscitent peut-être une réponse immune, qui est ensuite entretenue par la protéine humaine.

C'est une discussion qui a davantage sa place dans la revue des bases immunes des maladies auto-immunes par Sinha, Lopez et McDevitt dans *Science* (1990; 248; 1380-1388) et dans les hypothèses concernant le rôle du HLA-B27 dans la spondylarthrite ankylosante développées par Benjamin et Parham dans *Immunology Today* (1990; 11; 137-142).

Diagnostic et traitement des infections à Streptocoques du groupe A

Le diagnostic des infections à streptocoques du groupe A, autres que la pharyngite, est simple. L'**impétigo** et l'érysipèle peuvent être diagnostiqués cliniquement; l'impétigo est une éruption de petites vésicules sur une base rosée, qui évoluent en donnant des croûtes de couleur marron, et l'**érysipèle** est caractérisée par un placard rouge, surélevé, avec une marge nette qui se déplace rapidement. Des infections sévères comme la **fasciite** et le **sepsis** peuvent être diagnostiquées par des cultures de pus ou de sang. Dans de telles maladies, un traitement antibiotique spécifiquement orienté contre le streptocoque devrait être instauré rapidement, sans attendre la culture.

La **pharyngite**, d'un autre côté, pose quelques problèmes. Il n'y a pas réellement de moyen de discerner l'angine à streptocoques d'une **pharyngite virale** par examen clinique; le diagnostic final nécessite donc un **prélèvement de gorge** et **une mise en culture** du prélèvement. Il faut 2 ou 3 jours pour avoir le résultat; ainsi, soit le médecin fait au patient une injection de pénicilline (qui peut s'avérer inutile), soit ce dernier revient consulter une deuxième fois. Une culture positive n'a que 50% de chance d'être le reflet d'une véritable infection étant donné le taux de portage élevé. On effectue souvent (comme dans le cas de M.), dans le cabinet médical même, un test qui recherche certains sucres antigéniques du streptocoque A, ce qui peut être fait en moins d'une heure avec un kit commercial. Ces kits sont des tests d'**agglutination de particules de latex** ou des **tests ELISA** et ils utilisent des anticorps dirigés contre les sucres du streptocoque

de groupe A. De même que la culture, ces tests pèchent par le fait qu'ils ne font pas la distinction entre portage et infection, mais au moins le patient a son résultat avant de rentrer chez lui. Les tests rapides ne sont pas aussi sensibles que la culture d'un prélèvement de gorge, de sorte qu'un résultat négatif doit être confirmé par la culture.

Le traitement standard de la pharyngite est une **injection unique** de pénicilline-retard (benzathine pénicilline), qui permet d'obtenir des taux détectables de pénicilline dans le sang pendant 3 à 4 semaines. On peut utiliser de la **pénicilline orale**, mais le traitement est moins sûr, car le patient peut arrêter de le suivre aussitôt qu'il se sent mieux, ce qui fait que le **traitement** est alors **insuffisant** pour éradiquer le germe et prévenir le RAA. Comme le diagnostic, le traitement peut poser quelques problèmes. La pénicilline n'est pas efficace à 100%; faut-il alors retester le patient 10 à 14 jours plus tard pour être sûr que les streptocoques ont été éradiqués? Si l'on retrouve des germes, peut-on affirmer qu'il s'agit d'une infection persistante et dangereuse ou bien qu'il s'agit d'un état de portage post-traitement, qui ne présente aucun danger? Comment retraiter un patient dont le premier traitement à la pénicilline a échoué? Ces questions ne seront pas abordées dans ce chapitre, mais il faut être conscient du fait que l'angine à streptocoques n'est pas un problème simple.

Le diagnostic de RAA dépend d'une **infection streptococcique antérieure**. On utilise pour cela des tests sérologiques, dont trois sont couramment pratiqués: la recherche des anticorps antistreptolysine O (ASLO), la recherche des anticorps anti-DNAse B (DORNAse) et un test d'agglutination de particules de latex (Streptozyme) préparé à partir d'un mélange d'antigènes streptococciques. On préfère rechercher les ASLO et les DORNAses pour le diagnostic de RAA.

Prévention des infections streptococciques

La prise d'antibiotiques, en général la pénicilline (à moins d'une allergie) est la seule façon de prévenir les infections streptococciques. Un traitement préventif est prescrit pour les contacts familiaux des patients atteints de RAA, pour les collectivités (recrues militaires) afin de prévenir les épidémies, et pour les personnes qui ont déjà eu un RAA afin d'éviter les rechutes. Le dernier groupe doit prendre de la pénicilline continuellement, sous forme d'injections de benzathine pénicilline une fois par mois.

Il est clair qu'un vaccin antistreptococcique serait utile. Il faut se rappeler que les anticorps anti-protéine M, spécifiques de type, opsonisent les streptocoques de ce sérotype et sont protecteurs. Un vaccin pourrait donc être constitué de protéines M purifiées appartenant aux sérotypes prévalents. Cependant, il ne devra pas inclure les épitopes qui «croisent» avec les tissus humains. Le développement de tels vaccins est laborieux, mais techniquement réalisable, et constituerait un progrès. Une deuxième approche est de trouver un immunogène qui protège contre différents sérotypes, peut-être en suscitant la production d'anticorps qui bloquent l'adhésion aux cellules épithéliales ou qui bloquent la liaison à la fibronectine. Un tel vaccin devra agir au niveau des muqueuses. Des études sur ce type de vaccin sont en cours à l'heure actuelle.

LES STREPTOCOQUES DU GROUPE B

La plupart des streptocoques du groupe B retrouvés chez l'homme, se localisent dans la **partie basse du tractus gastro-intestinal** et au niveau du **tractus génital de la femme**. Ils appartiennent à l'espèce *S. galactiae*. La colonisation du vagin par le streptocoque B est retrouvée chez 20% ou plus des femmes en bonne santé. Cela inclue les femmes enceintes, qui contaminent leur bébé quand il passe dans la filière génitale. D'autres organismes peuvent être transmis de cette façon, par exemple *Chlamydia trachomatis* et le virus de l'herpès (HSV). Si la mère, et donc l'enfant, n'ont pas d'anticorps protecteurs, les streptocoques peuvent envahir les muqueuses

et, dans certains cas, envahir le sang. Ces 20 dernières années, les streptocoques B ont émergé comme étant la cause première des **septicémies néonatales** et des **méningites** (les deux atteintes allant généralement de paire). La septicémie néonatale à streptocoques B est une maladie fulgurante; 10 à 20% des bébés meurent, et un tiers à la moitié des survivants ont des séquelles cérébrales définitives. Les streptocoques du groupe B provoquent aussi des cellulites et des infections liées à leur diffusion dans le sang, telles que des arthrites et des méningites chez l'adulte, particulièrement chez les personnes âgées, les diabétiques, les alcooliques, et parfois chez les femmes enceintes.

Contrairement à la capsule d'acide hyaluronique des streptocoques du groupe A, la **capsule polysaccharidique** des streptocoques du groupe B, n'est pas un constituant de l'hôte, elle est donc immunogène. L'un des sérotypes, le type III, est responsable de plus de la moitié des infections néonatales à streptocoques du groupe B. Les anticorps anticapsulaires opsonisent les bactéries et sont protecteurs. La meilleure façon d'empêcher la maladie néonatale serait d'immuniser la mère pendant sa grossesse, avec des polysaccharides capsulaires; ses IgG traverseraient alors le placenta et protègeraient le bébé. Malheureusement, les polysaccharides capsulaires ne sont pas aussi immunogènes qu'on le souhaiterait et seulement 60% des adultes environ répondent au polysaccharide de type III. Des vaccins à base de complexes polysaccharide-protéine analogues aux vaccins *haemophilus influenzae* (Chapitre 15) sont prometteurs et sont en cours de développement.

LES AUTRES STREPTOCOQUES PATHOGÉNES

Les autres streptocoques formant de grosses colonies

Les autres souches de streptocoques β-hémolytiques qui forment de grosses colonies sur gélose, appartiennent pour la plupart aux goupes C et G. Ces bactéries ressemblent au groupe A et ont été appelées «pyogènes-like", mais sont retrouvées beaucoup moins fréquemment. Comme les streptocoques du groupe A, ils peuvent être isolés du pharynx, du vagin, du tractus gastro-intestinal, et de la peau des individus sains. Les deux groupes possèdent une protéine M; le groupe C a une capsule d'acide hyaluronique. Les deux groupes se lient au fibrinogène, sécrètent des nombreuses enzymes extracellulaires identiques à celles des streptocoques du groupe A, et causent le même type d'infections: pharyngites, cellulites, et infections dues au passage de ces micro-organismes dans le sang. Les deux groupes ont été impliqués dans la GNA, mais aucun n'est connu pour donner un RAA.

Les streptocoques formant des colonies minute

Les streptocoques formant des colonies minute (les colonies ont à peu près la taille d'une tête d'épingle) font partie de la flore normale des membranes muqueuses, particulièrement de l'oropharynx. La taxonomie de ce groupe est confuse; en fait, on a proposé récemment de les ranger tous dans la même espèce, *anginosus* (le nom de *milleri* est aussi très fréquemment utilisé). Ces bactéries peuvent avoir n'importe lequel des trois aspects hémolytiques et appartiennent à certains groupes sérologiques identiques à ceux des streptocoques formant de grosses colonies. Cette distinction est importante, car les streptocoques formant des colonies hémolytiques sont complètement différents des autres streptocoques. Ils sont micro-aérophiles ou anaérobies, et provoquent plutôt des abcès de la peau, des poumons, du cerveau, des abcès bucco-faciaux et intra-abdominaux, en général en association avec d'autres germes.

Les streptocoques du groupe D

Les streptocoques du groupe D sont pour la plupart α- (verts) ou γ- (non) hémolytiques. Ils se divisent en deux groupes, les **entérocoques** et les **non-**

entérocoques. Les entérocoques forment maintenant un genre à part, *Enterococcus*. Comme leur nom l'indique, ils font partie de la flore normale du tractus intestinal, ainsi que du tractus génito-urinaire. S'il y avait un prix décerné aux «bactéries les plus tenaces du monde» les entérocoques seraient sûrement les vainqueurs. Ces germes peuvent pousser à des concentrations salines sept fois plus élevées que les liquides tissulaires normaux, et peuvent pousser dans des détergents et dans des milieux contenant 60% de bile. Contrairement à la plupart des autres streptocoques, ils sont à peine inhibés, non tués, par la pénicilline et sont résistants aux céphalosporines. L'un des rares moyens thérapeutiques efficaces consiste à utiliser le phénomènes de **synergie** entre les antibiotiques; la pénicilline seule arrête leur croissance, et les aminosides (gentamycine) sont sans effet, excepté à très haute concentration, mais l'association des deux antibiotiques les tue. On pense que la pénicilline détruit suffisamment la paroi cellulaire pour permettre aux aminosides de pénétrer dans la cellule et de la détruire. Malheureusement, certains entérocoques deviennent résistants aux aminosides, même en présence de pénicilline, ce qui pourrait s'avérer être un sérieux problème, à l'heure actuelle, pour traiter certaines infections comme les endocardites qui nécessitent un traitement bactéricide (Chapitre 62).

Heureusement, ces germes sont peu virulents. On les trouve généralement dans les infections mixtes, au cours desquelles il semblent qu'ils ne font qu'accompagner d'autres germes plus virulents tels que des bacilles Gram négatif et des anaérobies. Ce sont les patients hospitalisés qui semblent avoir le plus souvent des affections à entérocoques, probablement à cause de l'utilisation à grande échelle de céphalosporines, qui entraînent une élimination de la flore pouvant se trouver en compétition avec eux. On retrouve assez souvent des entérocoques dans les escarres, les plaies, et les infections intra-abdominales. La plupart des infections qui n'impliquent que des entérocoques, sont des infections du tractus urinaire. Parfois, cependant, elles peuvent causer des infections beaucoup plus graves comme les endocardites, qui surviennent surtout chez les drogués et les personnes âgées.

L'espèce de **"non-entérocoques"** qui provoque le plus souvent des maladies chez l'homme est *S. bovis*. Cette bactérie ne peut pousser à des concentrations salines élevées, et la plupart des souches sont sensibles à la pénicilline. *S. bovis* est retrouvé au niveau du tractus gastro-intestinal.

Les streptocoques viridans

Les streptocoques viridans («qui verdissent la gélose») autres que ceux déjà mentionnés, ne sont pas soumis à une identification poussée dans la plupart des laboratoires cliniques, qui les désignent uniquement sous l'appellation «*Streptococcus spp* α- (ou γ-) hémolytique» ou d'une autre façon similaire. Ils comportent un grand nombre d'espèces habitant l'oropharynx, où ils constituent jusqu'à 30 à 60% de la flore bactérienne. Ils ont, en général, une **faible virulence**, mais sont la cause principale d'**endocardites bactériennes** sub-aiguës affectant les valves cardiaques anormales (Chapitre 62). Cela peut être en partie dû au hasard; ils diffusent en général vers le sang au cours du brossage des dents ou au cours de la mastication, par exemple. La capacité des espèces de viridans à causer des endocardites a été corrélée avec la production de dextranes qui se forment à la surface des valves endommagées et qui pourraient faciliter l'adhésion aux caillots constitués de plaquettes et de fibrine. Cependant, la production de dextranes n'est pas associée à toutes les souches susceptibles de donner une endocardite, et il existe indubitablement d'autres mécanismes d'adhésion.

Les streptocoques viridans sont aussi responsables des **caries dentaires**. Les pathogènes en question constituent le groupe «*mutans* « des streptocoques, formé de *S. mutans* et de plusieurs espèces très proches. Ces bactéries ont des protéines de surface qui se lient aux glycoprotéines salivaires déposées sur les dents et

forment une pellicule. Elles se développent sur le sucre alimentaire qu'elles transforment en polymères de glycane collants. Ce processus implique l'expression d'un certain nombre de protéines de surface, y compris les glucosyltransférases qui provoquent la synthèse de glycanes. Chez certaines souches, ces protéines peuvent médier l'attachement des bactéries à la pellicule de glycoprotéines recouvrant les dents. (La notion d'adhésion spécifique des bactéries comme première étape dans la pathogénie, que nous évoquons souvent dans ce livre, a d'abord été développée par des chercheurs étudiant la carie dentaire). Des masses adhérantes de bactéries recouvrent la dent et constituent la **plaque dentaire**. *S.mutans* est seulement l'une des 200 espèces qui constituent la plaque dentaire, mais dans un environnement bien alimenté en sucre, il peut atteindre jusqu'à 50% ou plus du nombre de bactéries présentes. La formation d'une carie se produit lorsque *S. mutans* (et aussi certains lactobacilles) fermentent les sucres en acide lactique, ce qui déminéralise l'émail dentaire. De nombreuses bactéries utilisent la fermentation de l'acide lactique; l'unique caractéristique de *S. mutans* et des lactobacilles c'est qu'ils restent métaboliquement actifs à pH bas, de sorte que ce processus se perpétue.

Des expériences ont montré que les anticorps dirigés contre plusieurs des protéines de suface impliquées dans l'adhésion, protègeraient contre la dégradation des dents, ce qui a suggéré la possibilité d'un vaccin contre la carie dentaire. Malheureusement, certaines de ces protéines ont provoqué la production d'auto-anticorps chez les animaux, dont des anticorps anti-facteur rhumatoïde et des anticorps dirigés contre certains antigènes du coeur. Le développement d'un vaccin, devra donc se servir du même type d'artifices moléculaires utilisés dans le vaccin anti- streptocoque A.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les propriétés morphologiques et physiologiques qui caractérisent le genre *Streptococcus*? Quels sont les principaux groupes qui composent ce genre?
2. Quels sont les facteurs qui contribuent à la diffusion du germe dans les lésions streptococciques?
3. Quel est le rôle de la protéine M dans la pathogénie streptococcique?
4. Quelles sont les principales maladies causées par les streptocoques? Comment peut-on les regrouper (a) par symptômes; (b) par types de streptocoques?
5. Quelles sont les suites immunologiques des infections streptococciques suppuratives?
6. Quels sont les problèmes rencontrés dans le diagnostic microbiologique des infections streptococciques?

LECTURES CONSEILLÉES

Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N Engl J Med 1987;317:146-149.

Schwartz B, Facklam RR, Breimen RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. Lancet 1990;336:1167-1171.

Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and the return of rheumatic fever. Adv Intern Med 1990;35:1-25.

Les pneumocoques et la pneumonie bactérienne

13

Gregory A. Storch

Le pneumocoque est la cause la plus fréquente de pneumonie aiguë bactérienne. C'est aussi l'une des bactéries pathogènes classiques. Il est sensible aux traitements antibiotiques mais demeure un sérieux problème médical, surtout chez certains groupes à risques.

Le pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae*, fait partie des cocci Gram positif et produit une hémolyse de type α. Il est caractérisé par sa capsule polysaccharidique qui le protège de la phagocytose et qui est très antigénique. La capsule est le principal facteur de virulence du pneumocoque; en effet, ce dernier ne produit pas d'exotoxines importantes mais il provoque une réponse inflammatoire puissante.

CAS CLINIQUE

Mr P., 58 ans, vendeur, gros fumeur et alcoolique, constate qu'il a un rhume et un peu de température. Deux jours plus tard, il a des frissons, il tousse et ressent une douleur importante au niveau du côté droit de la poitrine, qui s'accentue quand il respire. Sa toux est productive et ses crachats ont une coloration rouille. Aux urgences où on l'examine, il apparaît très fatigué, avec une fièvre à 40°C. Son rythme respiratoire est assez rapide, à environ 40 respirations/mn. Sa respiration est superficielle, avec juste un léger mouvement de la cage thoracique du côté droit. Cette façon de respirer, avec un côté de la poitrine immobilisé par la douleur, est caractéristique.

Les résultats de laboratoire montrent une hyperleucocytose à 23.000 éléments/mm³ et 23% de leucocytes jeunes indiquant une synthèse rapide de leucocytes. La radiographie des poumons révèle une opacité au niveau du lobe supérieur droit (Fig. 13.1). La coloration de Gram effectuée sur le crachat, montre de nombreux polynucléaires neutrophiles et des diplocoques Gram positif en forme de lancette (Fig. 13.2). Des prélèvements de sang sont effectués en vue d'une hémoculture et un traitement à base de pénicilline est commencé. Les hémocultures et le crachat sont positifs à S. pneumoniae. *Deux jours plus tard, Mr P. va beaucoup mieux, et après 8 jours supplémentaires sous pénicilline, il est complètement rétabli.*

Le cas de Mr P. illustre les nombreuses manifestations classiques de la pneumonie à pneumocoques: déclenchement brutal de symptômes sévères, altération de l'état général, crachats colorés, pneumopathie lobaire aigüe, hyperleucocytose, et réponse rapide à la pénicilline. Une bactériémie peut être mise en évidence dans environ 25% des cas et révèle une aggravation de la maladie. C'est une maladie grave, suffisamment sérieuse pour menacer la vie du patient. C'était l'une des causes de décès les plus importantes avant l'avènement des antibiotiques. De nos jours, grâce à la pénicilline et à d'autres antibiotiques actifs sur le pneumocoque, elle est moins souvent fatale. Elle reste néanmoins la forme

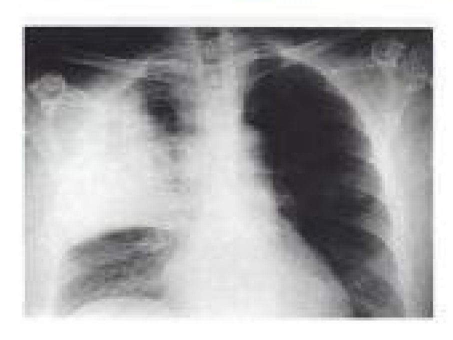


Figure 13.1. Radiographie des poumons révélant une opacité homogène au niveau du lobe supérieur droit. Le lobe est rempli de liquide.

la plus courante de pneumonie bactérienne et peut encore être grave. Même à l'heure actuelle, environ 5% des patients en meurent, avec un taux de décès très supérieur chez les personnes âgées ou débilitées ainsi que chez ceux qui font une bactériémie, alors même qu'ils ont un traitement antibiotique approprié.

De nombreux aspects de la pneumonie à pneumocoques ont été étudiés avec soin et méritent toute notre attention. Le pneumocoque déclenche une réaction inflammatoire aiguë qui est à l'origine des principaux symptômes mais il ne fabrique pas d'exotoxines puissantes. D'autres pathogènes des voies respiratoires, comme *Haemophilus influenzae* type b et *Klebsiella pneumoniae*, possèdent aussi une capsule polysaccharidique épaisse et ne produisent pas d'exotoxines. Le pneumocoque se distingue de ces bactéries Gram négatif par le fait qu'il ne possède pas d'endotoxine.

LES PNEUMOCOQUES

Le pneumocoque est classé au sein du genre *Streptococcus*, en fonction de sa morphologie et de son métabolisme énergétique faiblement fermentatif. Comme les autres streptocoques dits «aérobies», le pneumocoque peut pousser à l'air, ce qui est quelque peu inhabituel pour une bactérie strictement fermentative. La classification de *S. pneumoniae* parmi les streptocoques est justifiée par le haut degré d'homologie existant entre les ADN de ces germes.

Les pneumocoques sont des bactéries Gram positif et ils poussent par paires (diplocoques), mais nombre d'entre eux forment de courtes chaînettes. Ils sont entourés par une grosse **capsule polysaccharidique** qui confère un aspect muqueux ou «smooth» aux colonies sur la gélose. Il faut rappeler que la capacité d'un extrait de souches «smooth» à transformer des souches «rough» non capsulées, en souches «smooth», a conduit à la découverte par Avery, McCarty, et Mac Leod en 1944, du rôle de l'ADN dans la transmission de l'information génétique.

Lorsqu'on injecte une suspension de pneumocoques tués à un lapin, les principaux anticorps produits sont dirigés contre la capsule polysaccharidique. Les premiers chercheurs qui ont testé des sérums antipneumococciques, spécifiques de différentes souches de pneumocoques, ont noté une forte réactivité vis-à-vis des souches utilisées pour produire le sérum, mais une réactivité faible ou nulle vis-à-vis de nombreuses autres souches. Quatre vingt quatre sérotypes différents ont été ainsi mis en évidence. Les bases de ces différences antigéniques reposent sur la structure biochimique de la capsule polysaccharidique de chaque sérotype. La capsule ayant un rôle antiphagocytaire, les souches non capsulées, sont peu impliquées dans les processus infectieux et ne sont que très rarement retrouvées dans la nature. Les anticorps dirigés contre la capsule jouent un rôle majeur dans la protection contre d'éventuelles infections par des pneumocoques du même sérotype.

La capsule n'est pas l'unique composant du pneumocoque qui a un intérêt immunologique. Une autre substance, la **substance C**, qui est un acide téchoïque de la paroi cellulaire contenant de la choline, joue également un rôle important. Le sérum de la plupart des individus contient une β-globuline **qui n'est pas un anticorps**, appelée **protéine C-réactive** (CRP) car elle réagit avec la substance C. Lorsque ces deux composants réagissent l'un avec l'autre, le complexe qui se forme active le complément, conduisant à la libération de médiateurs de l'inflammation ainsi qu'à l'opsonisation des micro-organismes pour faciliter la phagocytose. La protéine C-réactive est aussi augmentée dans le sérum des patients ayant d'autres maladies inflammatoires. Elle participe à ce qu'on appelle la **réaction en phase aiguë**. Ces caractéristiques ont conduit à l'hypothèse que la protéine C-réactive est un mécanisme de défense primitif et indifférencié contre l'infection. Le fait que toutes les souches de pneumocoques aient la même substance C a

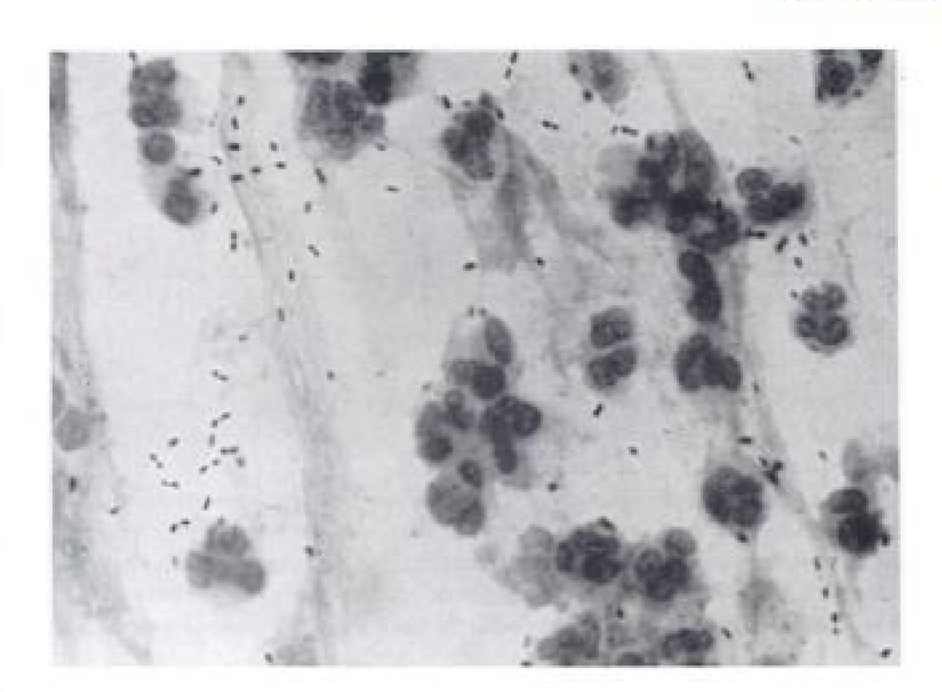


Figure 13.2. Coloration de Gram effectuée sur une expectoration, montrant de nombreux polynucléaires et des diplocoques Gram positif en forme de lancette.

permis d'envisager l'utilisation de ce composant dans un vaccin qui protègerait contre tous les sérotypes. Malheureusement, cette tentative s'est révélée infructueuse à nos jours.

LA RENCONTRE

La pneumonie à pneumocoques est la principale forme de **pneumonie bactérienne** communautaire (par opposition aux infections nosocomiales - Chapitre 71). On estime à 500.000, le nombre de cas par an, aux U.S.A. L'incidence est supérieure dans certains groupes, comme les enfants de moins de 5 ans, les adultes de plus de 40 ans, les Noirs et les américains de souche. On ne connaît pas les raisons de cette distribution; mais la pauvreté et un terrain débilité sont des **facteurs de risque. Il existe également des maladies qui prédisposent** aux infections pneumococciques, c'est le cas de la drépanocytose, de la maladie de Hodgkin, du myélome multiple, de l'infection par le VIH, et de la splénectomie. L'**alcoolisme** est aussi un important facteur de risque. Les infections pneumococciques sont saisonnières, et présentent l'incidence la plus haute en hiver et au début du printemps. La plupart des cas sont sporadiques, mais des épidémies peuvent survenir dans les situations où la promiscuité est grande.

Le **réservoir** de *S. pneumoniae* est probablement humain et n'est constitué ni par les animaux ni par l'environnement. La **transmission** se fait directement de personne à personne. Le problème vient du fait que la plupart des gens qui sont porteurs de pneumocoques n'ont aucun symptôme. C'est la raison pour laquelle si le médecin avait demandé à Mr P., dans le cas clinique que nous avons évoqué au début du chapitre, s'il avait été récemment en contact avec une personne ayant une pneumonie, il aurait probablement répondu non.

La colonisation par les pneumocoques survient typiquement dans le **nasopharynx**. Par la suite (a) les germes peuvent être éliminés, (b) ils peuvent persister de façon asymptomatique pendant plusieurs mois (portage), ou (c) ils peuvent déclencher la maladie. L'issue de la colonisation est déterminée par la virulence intrinsèque de la souche et l'efficacité des mécanismes de défense de l'hôte. Certains sérotypes de *S. pneumoniae* sont plus virulents que d'autres. Alors que quelques uns d'entre eux sont à l'origine d'infections sévères, d'autres sont fréquemment isolés du nasopharynx des personnes asymptomatiques. Le

Tableau 13.1. Probabilité de la colonisation par *S. pneumoniae*

Groupe	Pourcentage de *S. pneumoniae* Colonisation
Enfants en âge préscolaire	38-45
Enfants fréquentant l'école élémentaire	29-35
Adolescents fréquentant le lycée	9-25
Adultes ayant des enfants à la maison	18-29
Adultes sans enfants à la maison	6

délai entre la colonisation et le début de la maladie est variable (et habituellement difficile à définir en pratique clinique), mais il est probable que la maladie survienne peu de temps après la colonisation.

On a pu élucider plusieurs aspects de la colonisation par *S. pneumoniae* grâce à des études longitudinales au cours desquelles des cultures de prélèvements nasopharyngés étaient faites, à intervalles réguliers, chez des personnes en bonne santé. On a retrouvé du pneumocoque chez **les deux tiers des enfants en âge préscolaire** qui étaient par ailleurs en bonne santé. En général, la colonisation est moins fréquente chez les adultes, bien que le contact avec les enfants accroisse cette fréquence. Le tableau 13.1. montre les résultats d'une étude illustrant ces constatations. Un même individu peut être colonisé plusieurs fois, en général avec différents sérotypes. On ne sait pas jusqu'à quel point la colonisation stimule la réponse immunitaire. Une étude a montré que 50% des enfants colonisés, et quelques adultes seulement, avaient des anticorps contre la souche qui les avait infectés. On a donc suggéré que la présence d'IgA sécrétoires devaient être un bon indicateur de la colonisation par les pneumocoques.

La **transmission** à partir d'une personne malade ou plus couramment, d'un porteur asymptomatique, se fait par les **gouttelettes** de sécrétions nasopharyngées qui restent en suspension dans l'air sur une bonne distance. Les germes infectants peuvent aussi être transmis par les mains contaminées par les sécrétions. La transmission se fait rapidement au sein d'une même famille ou d'une collectivité. Le fait qu'il existe beaucoup plus de porteurs sains que de personnes malades rend inapparents les liens qui existent dans la chaîne de transmission de personne à personne. Cela contraste avec une maladie comme la rougeole, dont la transmission se fait aussi de personne à personne, mais où il n'y a pas de colonisation asymptomatique, de sorte que chaque lien de la chaîne de transmission est évident.

Paradigme: La capsule bactérienne en tant que moyen de defense contre l'opsonisation et la phagocytose

Le pneumocoque partage avec d'autres bactéries pathogènes extracellulaires, la propriété de posséder une capsule antiphagocytaire. *H. influenzae* type b et *Neisseria meningitidis* (le méningocoque) sont d'autres exemples de bactéries capsulées, et constituent avec le pneumocoque les causes les plus fréquentes de méningite bactérienne. Les pneumocoques non capsulés sont rapidement opsonisés et phagocytés; ils sont donc avirulents. Il faut injecter plus de dix mille pneumocoques non capsulés dans la cavité péritonéale de la souris pour la tuer, alors qu'il ne faut que dix bactéries capsulées pour parvenir au même résultat. Cela représente un facteur de 1000 dans la virulence!

Comparés aux bactéries non capsulées, les pneumocoques capsulés ne sont pas bien reconnus par la première ligne de défense de l'organisme, la voie alterne du complément, qui devrait normalement servir à opsoniser



Figure 13.1. Radiographie des poumons révèlant une opacité homogène au niveau du lobe supérieur droit. Le lobe est rempli de liquide.

la plus courante de pneumonie bactérienne et peut encore être grave. Même à l'heure actuelle, environ 5% des patients en meurent, avec un taux de décès très supérieur chez les personnes âgées ou débilitées ainsi que chez ceux qui font une bactériémie, alors même qu'ils ont un traitement antibiotique approprié.

De nombreux aspects de la pneumonie à pneumocoques ont été étudiés avec soin et méritent toute notre attention. Le pneumocoque déclenche une réaction inflammatoire aiguë qui est à l'origine des principaux symptômes mais il ne fabrique pas d'exotoxines puissantes. D'autres pathogènes des voies respiratoires, comme *Haemophilus influenzae* type b et *Klebsiella pneumoniae*, possèdent aussi une capsule polysaccharidique épaisse et ne produisent pas d'exotoxines. Le pneumocoque se distingue de ces bactéries Gram négatif par le fait qu'il ne possède pas d'endotoxine.



LES PNEUMOCOQUES

Le pneumocoque est classé au sein du genre *Streptococcus*, en fonction de sa morphologie et de son métabolisme énergétique faiblement fermentatif. Comme les autres streptocoques dits «aérobies», le pneumocoque peut pousser à l'air, ce qui est quelque peu inhabituel pour une bactérie strictement fermentative. La classification de *S. pneumoniae* parmi les streptocoques est justifiée par le haut degré d'homologie existant entre les ADN de ces germes.

Les pneumocoques sont des bactéries Gram positif et ils poussent par paires (diplocoques), mais nombre d'entre eux forment de courtes chaînettes. Ils sont entourés par une grosse **capsule polysaccharidique** qui confère un aspect muqueux ou «smooth» aux colonies sur la gélose. Il faut rappeler que la capacité d'un extrait de souches «smooth» à transformer des souches «rough» non capsulées, en souches «smooth», a conduit à la découverte par Avery, McCarty, et Mac Leod en 1944, du rôle de l'ADN dans la transmission de l'information génétique.

Lorsqu'on injecte une suspension de pneumocoques tués à un lapin, les principaux anticorps produits sont dirigés contre la capsule polysaccharidique. Les premiers chercheurs qui ont testé des sérums antipneumococciques, spécifiques de différentes souches de pneumocoques, ont noté une forte réactivité vis-à-vis des souches utilisées pour produire le sérum, mais une réactivité faible ou nulle vis-à-vis de nombreuses autres souches. Quatre vingt quatre sérotypes différents ont été ainsi mis en évidence. Les bases de ces différences antigéniques reposent sur la structure biochimique de la capsule polysaccharidique de chaque sérotype. La capsule ayant un rôle antiphagocytaire, les souches non capsulées, sont peu impliquées dans les processus infectieux et ne sont que très rarement retrouvées dans la nature. Les anticorps dirigés contre la capsule jouent un rôle majeur dans la protection contre d'éventuelles infections par des pneumocoques du même sérotype.

La capsule n'est pas l'unique composant du pneumocoque qui a un intérêt immunologique. Une autre substance, la **substance C**, qui est un acide téchoïque de la paroi cellulaire contenant de la choline, joue également un rôle important. Le sérum de la plupart des individus contient une β-globuline **qui n'est pas un anticorps**, appelée **protéine C-réactive** (CRP) car elle réagit avec la substance C. Lorsque ces deux composants réagissent l'un avec l'autre, le complexe qui se forme active le complément, conduisant à la libération de médiateurs de l'inflammation ainsi qu'à l'opsonisation des micro-organismes pour faciliter la phagocytose. La protéine C-réactive est aussi augmentée dans le sérum des patients ayant d'autres maladies inflammatoires. Elle participe à ce qu'on appelle la **réaction en phase aiguë**. Ces caractéristiques ont conduit à l'hypothèse que la protéine C-réactive est un mécanisme de défense primitif et indifférencié contre l'infection. Le fait que toutes les souches de pneumocoques aient la même substance C a

13 Les pneumocoques et la pneumonie bactérienne

Gregory A. Storch

Le pneumocoque est la cause la plus fréquente de pneumonie aiguë bactérienne. C'est aussi l'une des bactéries pathogènes classiques. Il est sensible aux traitements antibiotiques mais demeure un sérieux problème médical, surtout chez certains groupes à risques.

Le pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae*, fait partie des cocci Gram positif et produit une hémolyse de type α. Il est caractérisé par sa capsule polysaccharidique qui le protège de la phagocytose et qui est très antigénique. La capsule est le principal facteur de virulence du pneumocoque; en effet, ce dernier ne produit pas d'exotoxines importantes mais il provoque une réponse inflammatoire puissante.

CAS CLINIQUE

Mr P., 58 ans, vendeur, gros fumeur et alcoolique, constate qu'il a un rhume et un peu de température. Deux jours plus tard, il a des frissons, il tousse et ressent une douleur importante au niveau du côté droit de la poitrine, qui s'accentue quand il respire. Sa toux est productive et ses crachats ont une coloration rouille. Aux urgences où on l'examine, il apparaît très fatigué, avec une fièvre à 40°C. Son rythme respiratoire est assez rapide, à environ 40 respirations/mn. Sa respiration est superficielle, avec juste un léger mouvement de la cage thoracique du côté droit. Cette façon de respirer, avec un côté de la poitrine immobilisé par la douleur, est caractéristique.

Les résultats de laboratoire montrent une hyperleucocytose à 23.000 éléments/mm^3 et 23% de leucocytes jeunes indiquant une synthèse rapide de leucocytes. La radiographie des poumons révèle une opacité au niveau du lobe supérieur droit (Fig. 13.1). La coloration de Gram effectuée sur le crachat, montre de nombreux polynucléaires neutrophiles et des diplocoques Gram positif en forme de lancette (Fig. 13.2). Des prélèvements de sang sont effectués en vue d'une hémoculture et un traitement à base de pénicilline est commencé. Les hémocultures et le crachat sont positifs à S. pneumoniae. *Deux jours plus tard, Mr P. va beaucoup mieux, et après 8 jours supplémentaires sous pénicilline, il est complètement rétabli.*

Le cas de Mr P. illustre les nombreuses manifestations classiques de la pneumonie à pneumocoques: déclenchement brutal de symptômes sévères, altération de l'état général, crachats colorés, pneumopathie lobaire aigüe, hyperleucocytose, et réponse rapide à la pénicilline. Une bactériémie peut être mise en évidence dans environ 25% des cas et révèle une aggravation de la maladie. C'est une maladie grave, suffisamment sérieuse pour menacer la vie du patient. C'était l'une des causes de décès les plus importantes avant l'avènement des antibiotiques. De nos jours, grâce à la pénicilline et à d'autres antibiotiques actifs sur le pneumocoque, elle est moins souvent fatale. Elle reste néanmoins la forme

(c'est-à-dire rendre plus appétissantes) les particules bactériennes afin de favoriser la phagocytose. N'ayant pas été opsonisées, les bactéries sont ignorées par les polynucléaires neutrophiles. Outre le rôle protecteur de la capsule, il faut noter le fait que le polysaccharide qui la constitue est particulièrement résistant à la phagocytose.

Comment l'hôte se comporte t-il- vis-à- vis de la capsule? Dans la première étape de la rencontre, certains facteurs du complément se lient à la capsule de manière à ce que les bactéries soient, au moins en partie, opsonisées. Ce degré d'opsonisation est insuffisant pour faciliter la phagocytose intravasculaire (ou la phagocytose intrapéritonéale, dans le cas du modèle péritonéal de la souris), mais il est suffisant pour permettre la clearance par les macrophages de la rate, premier filtre de l'organisme. Cela suppose, bien sûr, que la quantité de bactéries dans la circulation ne soit pas trop importante, comme cela survient parfois dans les pneumonies à pneumocoques graves que l'on a négligées. Les personnes privées de rate pour diverses raisons (congénitales, drépanocytose, post-traumatiques, ou thérapeutiques, splénectomie, etc...), présentent un risque élevé de succomber à une septicémie due à ces bactéries capsulées, même avec un petit inoculum de départ. C'est pour cette raison que beaucoup de patients aspléniques sont traités pendant toute leur vie avec des faibles doses de pénicilline, de façon à juguler toute bactériémie pneumococcique naissante.

Une fois que cette première étape de rencontre avec la bactérie encapsulée a été circonscrite avec succès, l'hôte développe, en quelques semaines, des anticorps anti-capsulaires qui sont protecteurs vis-à-vis des rencontres ultérieures avec la même souche. Les anticorps anti-capsulaires sont plus efficaces que la voie alterne du complément pour opsoniser les bactéries encapsulées. Même les patients aspléniques qui ont des anticorps anticapsulaires sont relativement bien protégés contre une bactériémie éventuelle provoquée par la même souche. C'est la raison pour laquelle il est particulièrement utile d'immuniser les patients avec le vaccin pneumococcique, qui contient un mélange des sérotypes capsulaires du pneumocoque les plus couramment rencontrés (NdT).

LA PORTE D'ENTRÉE

La plupart du temps, les infections pulmonaires sont **limitées** par des mécanismes puissants et en particulier par le chemin tortueux que l'air et les particules inhalées doivent emprunter pour atteindre les poumons, ainsi que par l'épiglotte, le réflexe de toux, ou la présence d'une couche de mucus continuellement mue vers le haut de l'appareil respiratoire grâce aux cils de l'épithélium respiratoire, et enfin, par les macrophages alvéolaires. Ces mécanismes sont ordinairement très efficaces pour empêcher l'évolution de la colonisation vers l'infection. Cependant, un certain nombre de facteurs peuvent interférer avec ces mécanismes, comme la perte de conscience, la cigarette, l'alcool, les infections virales, ou un excès de liquide dans les poumons.

Quel est le lien avec le cas de Mr P.? La source de contamination était certainement un autre individu peut-être en bonne santé. Mr P. a peut-être eu la malchance d'attraper un pneumocoque appartenant à l'un des sérotypes les plus virulents. Son terrain de gros fumeur et d'alcoolique a dû abaisser ses mécanismes de défense en affaiblissant son réflexe de toux, et en diminuant l'activité des macrophages alvéolaires.

DIFFUSION, MULTIPLICATION, ET DÉGATS

Les pneumocoques ont une **prédilection pour le tractus respiratoire de l'homme**, mais on ne connaît pas les raisons de ce tropisme marqué. A côté des **poumons, d'autres sites du tractus respiratoire** peuvent être touchés, les sinus paranasaux, et l'oreille moyenne. De plus, les pneumocoques sont l'une des trois

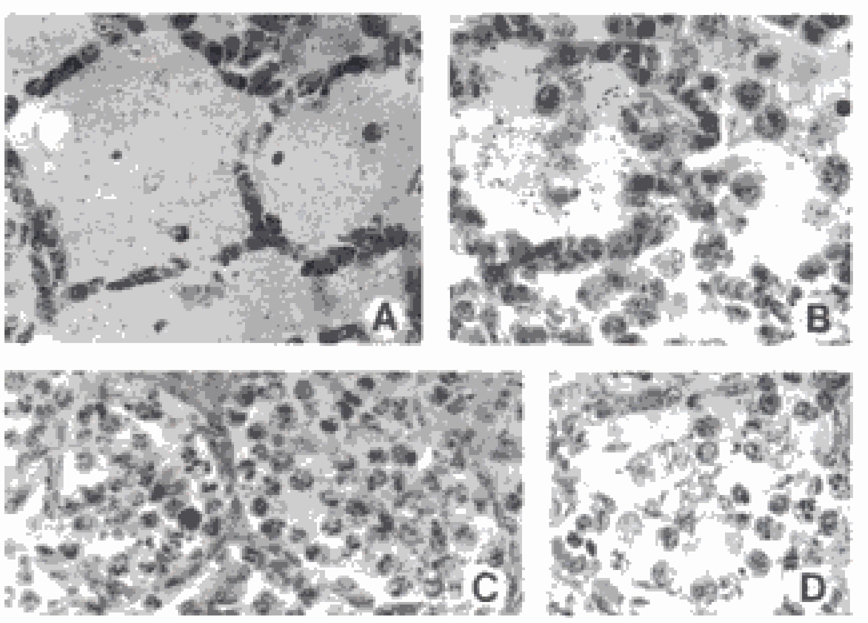
causes les plus courantes de méningite bactérienne, avec *H. influenzae* type b et le méningocoque. Enfin, ils peuvent provoquer des infections d'autres sites, comme les valves cardiaques, la conjonctive, les articulations, ou la cavité péritonéale.

Ce que l'on sait de la pathogénie des pneumonies à pneumocoques, dérive pour la majeure partie, des études menées dans les années 40 par Barry Wood et ses collaborateurs qui ont mis au point un modèle de pneumonie chez la souris. Ils ont injecté dans les bronches de souris anesthésiées, des pneumocoques en suspension dans de la mucine. Puis les animaux ont été sacrifiés à des temps différents et des coupes histologiques de leurs poumons ont été examinées. Quatre zones représentant le processus de l'infection pneumococcique ont été identifiées (Fig. 13.3). Dans l'étude originale, les quatre zones étaient retrouvées dans différentes régions du poumon, la première zone étant localisée au niveau de la limite d'expansion de l'infection. On peut penser que les quatre zones représentent, en fait, les **quatre étapes du processus inflammatoire**.

Dans la **première étape**, les alvéoles pulmonaires se remplissent de liquide séreux renfermant beaucoup de germes mais peu de cellules inflammatoires. On ne sait pas comment, mais on pense que les pneumocoques situés dans les alvéoles, stimuleraient la production de liquide, qui servirait de milieu de culture pour la multiplication rapide des germes. Le liquide alvéolaire est également un moyen rapide de dissémination de l'infection, à la fois vers les alvéoles adjacentes à travers les pores de Kohn, et vers les aires avoisinantes du poumon par l'intermédiaire des bronchioles. Il faut noter que la production de liquide aurait des conséquences moins importantes dans n'importe quel autre organe alors que dans les poumons, cela peut gêner les échanges gazeux.

Dans la deuxième étape, étape de consolidation précoce, les alvéoles sont infiltrées de polynucléaires neutrophiles et d'hématies. Des **signaux chimiotactiques** puissants, produits par les pneumocoques et par la voie alterne du **complément**, conduisent à un important recrutement de polynucléaires neutrophiles. Le décor est planté pour la bataille classique entre les bactéries et les phagocytes. D'un côté, les pneumocoques résistent à la phagocytose grâce à leur capsule; d'un autre côté, s'ils sont ingérés par les polynucléaires neutrophiles, ils sont rapidement tués. C'est donc l'importance de la phagocytose qui détermine l'issue de l'infection. Heureusement, il existe des mécanismes qui rendent les pneumocoques encapsulés plus digestes pour les polynucléaires neutrophiles. Si

Figure 13.3. Quatre zones ou étapes de l'atteinte pulmonaire dans la pneumonie à pneumocoques. Une pneumonie est induite chez des rats par instillation intrabronchique de pneumocoques vivants en suspension dans de la mucine. **A.** Alvéoles remplies d'un exsudat clair (grossissement x430). **B.** Consolidation précoce. Le lobe est rempli de micro-organismes, certains d'entre eux sont phagocytés par des polynucléaires neutrophiles (grossissement x430). **C.** Consolidation tardive. On note une grosse infiltration de cellules et des micro-organismes phagocytés (grossissement x530). Début de guérison au centre de la lésion. Les macrophages sont présents, et l'exsudat s'éclaircit (grossissement x430).



le patient a eu antérieurement un contact avec un pneumocoque appartenant au même sérotype que celui-ci, il aura développé des anticorps spécifiques de type qui interagissent avec le complément pour opsoniser les bactéries et faciliter leur phagocytose. Si le patient n'a pas développé d'immunité spécifique, les germes peuvent être opsonisés par les facteurs du complément activés par la voie alterne, ou par l'interaction de la substance C pneumococcique et de la protéine C-réactive du sérum. La liaison des facteurs du complément diffère selon les sérotypes de pneumocoques, ce qui pourrait expliquer, en partie, pourquoi certains pneumocoques sont plus virulents que d'autres.

Dans le cas de notre patient, Mr P., les polynucléaires neutrophiles n'ont pas réussi à arrêter les pneumocoques dans un premier temps, et l'infection a progressé vers les sites adjacents jusqu'à ce que tout le lobe du poumon gauche soit atteint. On ne sait pas quelle est l'origine de sa fièvre et de sa fatigue car la baisse des échanges gazeux qui s'est produite lors de l'infection pulmonaire, ne peut expliquer la grande fatigue du patient. Il est probable que les manifestations systémiques soient dues, soit aux composants du pneumocoque libérés dans la circulation, soit aux produits de la réponse inflammatoire induite par les bactéries.

La troisième étape de la pneumonie à pneumocoques est appelée **consolidation tardive**. Les alvéoles sont remplies de polynucléaires neutrophiles et de quelques pneumocoques survivants. Les aires pulmonaires atteintes ressemblent au foie, en apparence, un état que les pathologistes nomment **hépatisation**.

Dans la quatrième et dernière étape, la **guérison**, les polynucléaires neutrophiles sont remplacés par les macrophages, qui nettoient les débris de l'inflammation. L'un des aspects remarquables de la pneumonie à pneumocoques est que, dans la plupart des cas, l'architecture du poumon est restaurée et redevient normale. C'est très différent de ce qui se passe dans d'autres formes de pneumonies, où la guérison s'accompagne de nécrose, le tissu normal étant remplacé par du tissu cicatriciel fibreux.

Les pneumonies à pneumocoques peuvent donner des complications locales ou à distance. La complication locale la plus courante est la pleurésie qui survient dans environ un cas sur quatre. Habituellement, le liquide pleural est un exsudat stérile, stimulé par l'inflammation adjacente. Cependant, dans environ 1% des cas, on peut isoler des pneumocoques de ce site. L'infection de l'espace pleural est appelée **empyème**, état devant être traité par drainage du liquide infecté et administration d'un traitement antibiotique approprié.

Les complications à distance de la pneumonie à pneumocoques résultent de la diffusion des micro-organismes **par voie sanguine**. Tout au début de la pneumonie, les germes pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques drainant la région infectée des poumons, passent dans le canal thoracique, puis dans le sang. La présence de pneumocoques dans le sang est confirmée par une hémoculture positive dans 25% des cas, mais survient probablement beaucoup plus souvent, au moins transitoirement. Lorsqu'il se produit une bactériémie, les germes peuvent provoquer une infection au niveau de sites secondaires, tels que les méninges, les valves cardiaques, les articulations, ou la cavité péritonéale. Si la pénicilline n'avait pas été efficace rapidement, dans le cas de Mr. P., on aurait pu craindre des complications.

Les mécanismes de défense de l'hôte vis-à-vis de la bactériémie pneumococcique dépendent largement de la capacité du **système réticulo-endothéliale** à éliminer les bactéries circulantes du sang. Les **facteurs humoraux** que sont les anticorps, le complément, et peut-être la protéine C-réactive aident les macrophages situés dans la rate, le foie, et les ganglions, à assurer leur fonction de filtration.

L'importance du rôle de la **rate** est démontrée chez les patients splénectomisés, ou ceux dont la fonction splénique est compromise par une autre maladie comme la drépanocytose. Chez ces patients, la bactériémie provoquée par les pneumocoques ou, parfois, par d'autres bactéries encapsulées telles que *H. influenzae*, peut être si fulminante que la mort survient dans les heures qui suivent les premiers symptômes.

DIAGNOSTIC

La pneumonie à pneumocoques peut être suspectée d'après le **tableau clinique**. Dans tous les cas, la confirmation par le laboratoire s'impose. La première étape consiste à faire une **coloration de Gram d'un échantillon d'expectoration**. S'il contient des polynucléaires neutrophiles et plus de 10 diplocoques Gram positif en forme de lancette, par champ (objectif à l'immersion), le diagnostic de pneumonie à pneumocoques est probable. Dans le cas de Mr P., les résultats de la coloration de Gram de l'expectoration ont confirmé le diagnostic clinique suspecté et ont justifié l'administration de pénicilline.

Dans le cas de Mr P., l'identification finale a été faite par **culture** du crachat sur **gélose au sang** et sur **gélose chocolat** (appelée ainsi à cause de la couleur du sang cuit). Les colonies de pneumocoques sont entourées d'une zone d'hémolyse α. Dans la mesure où la plupart des streptocoques normalement présents dans l'organisme sont aussi α-hémolytiques, les pneumocoques doivent être différenciés par d'autres propriétés, comme leur aspect en lancette et leur sensibilité à **l'optochine**. Le pneumocoque est un germe qui a des exigences nutritionnelles, la culture du prélèvement peut donc être négative sans pour cela exclure le diagnostic de pneumonie à pneumocoques.

Malheureusement, l'interprétation d'une culture positive, à partir d'une expectoration, n'est pas toujours simple. Elle peut traduire une pneumonie, mais elle peut aussi résulter de la contamination du crachat lors de son passage au niveau de la bouche d'un individu colonisé par le pneumocoque. Le contexte clinique a donc une grande importance. **L'hémoculture positive de Mr P.** peut être considérée comme une preuve de l'étiologie de la maladie. Ces dernières années, l'utilisation de sérums spécifiques destinés à détecter les antigènes capsulaires du pneumocoque directement dans les expectorations, le sang ou l'urine, a suscité un grand intérêt. Malheureusement, ces techniques ne sont positives que dans 50% des cas de pneumonies à pneumocoques. Il faut noter que les examens de confirmation au laboratoire ne sont pas toujours effectués dans un certain nombre de cas de pneumonies à pneumocoques.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

La **pénicilline** a révolutionné le traitement des pneumonies à pneumocoques. Avant son utilisation, le traitement consistait à administrer du sérum immun de cheval. Cela entraînait des complications, comme la maladie sérique, mais également une baisse du taux de mortalité. L'efficacité de la pénicilline est devenue évidente depuis sa première utilisation dans les années 40, et elle a rapidement supplanté la sérothérapie. D'autres antibiotiques comme l'erythromycine sont disponibles pour les patients allergiques à la pénicilline.

En dépit de l'efficacité de la pénicilline, le **taux de mortalité** des pneumonies à pneumocoques reste inacceptablement haut. Il y a deux raisons à cela. Premièrement, les infections pneumococciques ont une évolution parfois très rapide et

les patients sont déjà à l'article de la mort quand ils viennent consulter. Deuxièmement, certains patients sont déjà affaiblis par une autre maladie et succombent sous les effets combinés des deux pathologies. L'autre problème thérapeutique pour ces infections, est la résistance aux antibiotiques. En 1977, une épidémie en Afrique du Sud, fut provoquée par des souches très résistantes à la pénicilline et à d'autres antibiotiques. Ce n'est pas encore un problème aux U.S.A, bien qu'un nombre croissant de souches aient une sensibilité intermédiaire ou diminuée à la pénicilline (NdT). Heureusement, dans la plupart des infections causées par ces souches, on peut augmenter les doses d'antibiotiques. Ce n'est pas le cas dans la méningite à pneumocoques, où une mauvaise pénétration de la pénicilline dans le système nerveux central, peut empêcher d'atteindre des doses thérapeutiques.

Qu'en est-il du **vaccin**? Il serait d'une grande utilité, surtout pour les personnes à risque. Cependant, la diversité antigénique du pneumocoque constitue une barrière importante au développement d'un vaccin à partir des antigènes de la capsule polysaccharidique. La plupart des cas de pneumonies à pneumocoques sont provoqués par 12 à 18 sérotypes. Un vaccin constitué par ces sérotypes a donc été approuvé en 1977. Il est recommandé pour les personnes âgées et pour ceux ayant des maladies prédisposant aux infections pneumococciques. Malheureusement, les personnes atteintes de maladie de Hodgkin ou de myélome multiple, qui sont particulièrement exposées, très souvent, ne répondent pas bien au vaccin. De la même façon, les enfants jeunes, chez qui les infections à pneumocoques sont importantes, répondent également peu aux vaccins polysaccharidiques, et en particulier à celui-ci (cf. Chapitre 15 pour la discussion sur la vaccination des enfants contre *H. influenzae*). Pour toutes ces raisons, le vaccin n'a qu'un faible un impact sur la morbidité et sur la mortalité dues à ce germe. L'utilisation à grande échelle du vaccin ou encore le développement d'un vaccin plus efficace diminueront peut-être la prévalence et la gravité des infections à pneumocoques.

CONCLUSIONS

Les pneumonies à pneumocoques ont évolué. De l'une des principales causes infectieuses de décès, elles sont devenues un type de maladie assez fréquent, qui peut être traité. Certains facteurs de risque peuvent être identifiés, mais on ne sait toujours pas pourquoi des personnes apparemment en bonne santé peuvent être touchées, ni pourquoi certaines personnes plutôt que d'autres sont colonisées.

Les pneumonies à pneumocoques commencent localement par une inflammation aiguë qui atteint principalement les alvéoles et diffuse vers des sites adjacents. On peut voir les étapes classiques de l'inflammation: formation d'un exsudat, afflux de polynucléaires neutrophiles, et guérison par l'action des macrophages. Les manifestations pathologiques locales n'expliquent pas la température élevée et les autres signes systémiques de la maladie.

La capsule polysaccharidique représente à la fois le principal facteur de virulence et l'antigène le plus important des pneumocoques. Cette capsule présente de nombreuses variétés antigéniques qui subdivisent cette espèce en différents sérotypes. Il existe, actuellement un vaccin «polyvalent» constitué des sérotypes les plus souvent rencontrés.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les caractéristiques épidémiologiques des pneumonies à pneumocoques?
2. Quelles sont les propriétés des pneumocoques pouvant jouer un rôle dans la pathogénie de ce germe? Dans la mesure où le pneumocoque peut être transformé avec de l'ADN, quelle expérience suggereriez-vous pour le mettre en évidence?
3. Quels sont les évènements histo-pathologiques qui surviennent dans la pneumonie à pneumocoques?
4. Quelles seraient vos principales préoccupations si vous traitiez une personne âgée atteinte de pneumonie? si vous traitiez un patient asplénique?
5. Discuter les complications pouvant survenir au cours de l'infection pneumococcique au niveau de différents organes.

LECTURES CONSEILLÉES

Austrian R. Random gleanings from a life with the pneumococcus. J Infect Dis 1975;131:474-484.

Breimen RF, Spika JS, Navarro JJ, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston Country, South Carolina. Arch Int Med 1990; 150:1401-1405.

Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM, Jennings RH, Mandell GL. Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. JAMA 1978;239: 2671 -2673.

Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. Ann Int Med 1988;108:653-657.

L'importance du rôle de la **rate** est démontrée chez les patients splénectomisés, ou ceux dont la fonction splénique est compromise par une autre maladie comme la drépanocytose. Chez ces patients, la bactériémie provoquée par les pneumocoques ou, parfois, par d'autres bactéries encapsulées telles que *H. influenzae*, peut être si fulminante que la mort survient dans les heures qui suivent les premiers symptômes.

DIAGNOSTIC

La pneumonie à pneumocoques peut être suspectée d'après le **tableau clinique**. Dans tous les cas, la confirmation par le laboratoire s'impose. La première étape consiste à faire une **coloration de Gram d'un échantillon d'expectoration**. S'il contient des polynucléaires neutrophiles et plus de 10 diplocoques Gram positif en forme de lancette, par champ (objectif à l'immersion), le diagnostic de pneumonie à pneumocoques est probable. Dans le cas de Mr P., les résultats de la coloration de Gram de l'expectoration ont confirmé le diagnostic clinique suspecté et ont justifié l'administration de pénicilline.

Dans le cas de Mr P., l'identification finale a été faite par **culture** du crachat sur **gélose au sang** et sur **gélose chocolat** (appelée ainsi à cause de la couleur du sang cuit). Les colonies de pneumocoques sont entourées d'une zone d'hémolyse α. Dans la mesure où la plupart des streptocoques normalement présents dans l'organisme sont aussi α-hémolytiques, les pneumocoques doivent être différenciés par d'autres propriétés, comme leur aspect en lancette et leur sensibilité à **l'optochine**. Le pneumocoque est un germe qui a des exigences nutritionnelles, la culture du prélèvement peut donc être négative sans pour cela exclure le diagnostic de pneumonie à pneumocoques.

Malheureusement, l'interprétation d'une culture positive, à partir d'une expectoration, n'est pas toujours simple. Elle peut traduire une pneumonie, mais elle peut aussi résulter de la contamination du crachat lors de son passage au niveau de la bouche d'un individu colonisé par le pneumocoque. Le contexte clinique a donc une grande importance. **L'hémoculture positive de Mr P.** peut être considérée comme une preuve de l'étiologie de la maladie. Ces dernières années, l'utilisation de sérums spécifiques destinés à détecter les antigènes capsulaires du pneumocoque directement dans les expectorations, le sang ou l'urine, a suscité un grand intérêt. Malheureusement, ces techniques ne sont positives que dans 50% des cas de pneumonies à pneumocoques. Il faut noter que les examens de confirmation au laboratoire ne sont pas toujours effectués dans un certain nombre de cas de pneumonies à pneumocoques.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

La **pénicilline** a révolutionné le traitement des pneumonies à pneumocoques. Avant son utilisation, le traitement consistait à administrer du sérum immun de cheval. Cela entraînait des complications, comme la maladie sérique, mais également une baisse du taux de mortalité. L'efficacité de la pénicilline est devenue évidente depuis sa première utilisation dans les années 40, et elle a rapidement supplanté la sérothérapie. D'autres antibiotiques comme l'erythromycine sont disponibles pour les patients allergiques à la pénicilline.

En dépit de l'efficacité de la pénicilline, le **taux de mortalité** des pneumonies à pneumocoques reste inacceptablement haut. Il y a deux raisons à cela. Premièrement, les infections pneumococciques ont une évolution parfois très rapide et

le patient a eu antérieurement un contact avec un pneumocoque appartenant au même sérotype que celui-ci, il aura développé des anticorps spécifiques de type qui interagissent avec le complément pour opsoniser les bactéries et faciliter leur phagocytose. Si le patient n'a pas développé d'immunité spécifique, les germes peuvent être opsonisés par les facteurs du complément activés par la voie alterne, ou par l'interaction de la substance C pneumococcique et de la protéine C-réactive du sérum. La liaison des facteurs du complément diffère selon les sérotypes de pneumocoques, ce qui pourrait expliquer, en partie, pourquoi certains pneumocoques sont plus virulents que d'autres.

Dans le cas de notre patient, Mr P., les polynucléaires neutrophiles n'ont pas réussi à arrêter les pneumocoques dans un premier temps, et l'infection a progressé vers les sites adjacents jusqu'à ce que tout le lobe du poumon gauche soit atteint. On ne sait pas quelle est l'origine de sa fièvre et de sa fatigue car la baisse des échanges gazeux qui s'est produite lors de l'infection pulmonaire, ne peut expliquer la grande fatigue du patient. Il est probable que les manifestations systémiques soient dues, soit aux composants du pneumocoque libérés dans la circulation, soit aux produits de la réponse inflammatoire induite par les bactéries.

La troisième étape de la pneumonie à pneumocoques est appelée **consolidation tardive**. Les alvéoles sont remplies de polynucléaires neutrophiles et de quelques pneumocoques survivants. Les aires pulmonaires atteintes ressemblent au foie, en apparence, un état que les pathologistes nomment **hépatisation**.

Dans la quatrième et dernière étape, la **guérison**, les polynucléaires neutrophiles sont remplacés par les macrophages, qui nettoient les débris de l'inflammation. L'un des aspects remarquables de la pneumonie à pneumocoques est que, dans la plupart des cas, l'architecture du poumon est restaurée et redevient normale. C'est très différent de ce qui se passe dans d'autres formes de pneumonies, où la guérison s'accompagne de nécrose, le tissu normal étant remplacé par du tissu cicatriciel fibreux.

Les pneumonies à pneumocoques peuvent donner des complications locales ou à distance. La complication locale la plus courante est la pleurésie qui survient dans environ un cas sur quatre. Habituellement, le liquide pleural est un exsudat stérile, stimulé par l'inflammation adjacente. Cependant, dans environ 1% des cas, on peut isoler des pneumocoques de ce site. L'infection de l'espace pleural est appelée **empyème**, état devant être traité par drainage du liquide infecté et administration d'un traitement antibiotique approprié.

Les complications à distance de la pneumonie à pneumocoques résultent de la diffusion des micro-organismes **par voie sanguine**. Tout au début de la pneumonie, les germes pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques drainant la région infectée des poumons, passent dans le canal thoracique, puis dans le sang. La présence de pneumocoques dans le sang est confirmée par une hémoculture positive dans 25% des cas, mais survient probablement beaucoup plus souvent, au moins transitoirement. Lorsqu'il se produit une bactériémie, les germes peuvent provoquer une infection au niveau de sites secondaires, tels que les méninges, les valves cardiaques, les articulations, ou la cavité péritonéale. Si la pénicilline n'avait pas été efficace rapidement, dans le cas de Mr. P., on aurait pu craindre des complications.

Les mécanismes de défense de l'hôte vis-à-vis de la bactériémie pneumococcique dépendent largement de la capacité du **système réticulo-endothéliale** à éliminer les bactéries circulantes du sang. Les **facteurs humoraux** que sont les anticorps, le complément, et peut-être la protéine C-réactive aident les macrophages situés dans la rate, le foie, et les ganglions, à assurer leur fonction de filtration.

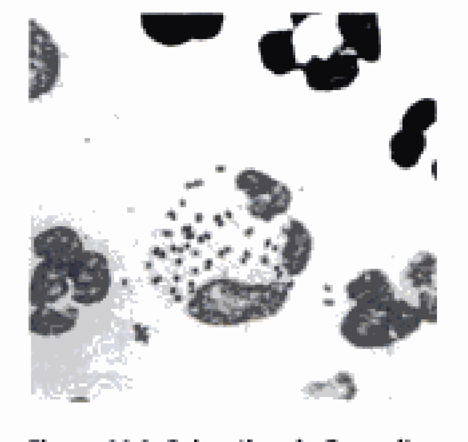


Figure 14.1. Coloration de Gram d'un frottis de pus. Remarquez les polynucléaires neutrophiles renfermant des gonocoques.

cocci Gram négatif et des polynucléaires neutrophiles (Fig. 14.1). La culture du prélèvement du col utérin met en évidence des gonocoques, alors que le liquide synovial et le sang sont négatifs.

On propose à Ms. J. de faire un test VIH. Elle refuse. Après un traitement à base de ceftriaxone, une céphalosporine de troisième génération, l'infection semble avoir disparu, si l'on en juge d'après la disparition des symptômes et la négativation des cultures.

On peut se poser les questions suivantes:

1. Qui a contaminé Ms J.?
2. Quelles sont les chances pour que les germes responsables des pertes vaginales soient aussi responsables de l'arthrite?
3. Comment les bactéries arrivent-elles au niveau des articulations?
4. Est-ce que l'utilisation de préservatifs aurait empêché cette infection?
5. Vous attendiez-vous à trouver le liquide articulaire négatif en culture?
6. Est-ce que le risque pour Ms J. de devenir séropositive pour le VIH est nul du fait qu'elle a une infection gonococcique?

Le gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae)* est en général responsable d'une cervicite localisée, non compliquée, ou d'une urétrite. Il peut aussi provoquer une salpingite et une infection gonococcique disséminée (Tableau 14.1). Au moins deux millions de nouveaux cas sont rapportés tous les ans au U.S.A. De toutes les maladies infectieuses à déclaration obligatoire, les infections gonococciques y sont les plus fréquentes. Il faut noter, cependant, que la maladie sexuellement transmise la plus fréquente, l'infection à *Chlamydiae*, ne constitue pas une maladie à déclaration obligatoire pour le moment. Les infections à gonocoques et leurs complications représentent une somme de 1 milliard de dollars dans les coûts médicaux annuels, rien qu'aux U.S.A.

LES *NEISSERIA*

Le gonocoque et le méningocoque appartiennent au genre *Neisseria*, le principal groupe pathogène de cocci Gram négatif. Ce genre contient un certain nombre de bactéries non pathogènes qui sont souvent retrouvées dans l'organisme de personnes en bonne santé, surtout au niveau du nasopharynx. L'une d'elles, récemment renommée *Branhamella catarrhalis*, est en train de devenir une cause importante d'infection du tractus respiratoire supérieur, surtout chez les patients immunodéprimés. Les *Neisseria* sont des bactéries aérobies; elles ont besoin d'un milieu de croissance complexe mais elles peuvent aussi pousser en milieu anaérobie. Comme chez les autres bactéries Gram négatif, leur enveloppe contient de l'endotoxine. Les *Neisseria* sont fragiles et ne peuvent pas survivre longtemps en dehors de leur hôte. Ms J. n'a pu être contaminée que par une autre personne (et non par contact avec la cuvette des w.c).

Lors de la première mise en culture à partir du prélèvement, les *Neisseria* poussent mieux dans une atmosphère enrichie en CO_2 (système classique de la bougie placée à l'intérieur d'une jarre, pour transformer l'O_2 en CO_2) et sur un milieu complexe à base de sang cuit, de fer, et de vitamines (gélose dite «chocolat»).

Il existe des différences dans le pouvoir pathogène des souches de gonocoques. En fonction des caractéristiques de leur membrane externe, certaines souches vont provoquer plus facilement une cervicite ou une urétrite, d'autres, plus volontiers des complications à type d'inflammation pelvienne ou d'infection gonococcique disséminée. On pense que les facteurs de l'hôte (le complément) jouent un rôle important dans la gravité et la présentation clinique de la maladie.

14 Les *Neisseria*: gonocoques et méningocoques

Penelope J. Hitchcock, Edward N. Robinson, Jr. and Zell A. McGee

Contrairement aux autres bactéries pathogènes Gram négatif, les cocci Gram négatif ne sont constitués que d'un seul genre: *Neisseria*. Ce genre contient deux espèces d'intérêt médical, *N. gonorrhoeae*, agent de la gonorrhée, et *N. meningitidis*, agent important de septicémies et de méningites. Le gonocoque se fixe sur la muqueuse épithéliale de l'urètre de l'homme ou du col de la femme où il provoque une réponse inflammatoire intense. L'ascension du germe dans le tractus supérieur génital de la femme provoque une infection et une inflammation de l'utérus et des trompes de Fallope, appelée aussi inflammation pelvienne (PID), pouvant être à l'origine d'une grossesse extra-utérine (développement de l'embryon dans les trompes de Fallope plutôt que dans l'utérus) ou de problèmes de stérilité. Chez l'homme, l'ascension du micro-organisme dans les voies génitales supérieures est moins fréquente, mais peut provoquer une épididymite. Certaines souches de gonocoques peuvent envahir le sang et donner des lésions cutanées ou une arthrite.

Les méningocoques sont entourés d'une grosse capsule qui leur permet de résister aux mécanismes de défense de l'hôte. Il peuvent se multiplier de façon importante dans le sang. Les méningocoques libèrent de grosses quantités de substances provenant de la membrane externe sous forme de vésicules membranaires contenant du lipopolysaccharide (endotoxine). Ce lipopolysaccharide/endotoxine induit la production et la libération dans le sang de médiateurs biologiques puissants, tels que le tumor necrosis factor (TNF), qui est responsable des signes systémiques de la méningococcémie, de la coagulation intravasculaire disséminée, et du choc. Les méningocoques ont aussi une prédilection pour le système nerveux central (SNC) entraînant comme complication la «méningite cérébrospinale» si redoutée.

CAS CLINIQUE

Ms. J., 18 ans, de race noire, se réveille un matin et constate que son genou gauche est chaud, enflé, et très douloureux. Elle ne peut marcher pour aller au travail, et un ami lui propose de l'emmener à la clinique. Là, alors qu'elle remplit son dossier, elle réalise que sa main droite est raide et qu'elle arrive à peine à tenir son stylo. Elle se souvient également d'une sensation de brûlure à la miction.

L'interrogatoire révèle que Ms. J. a eu trois partenaires sexuels le mois dernier, dont un qu'elle ne connaissait pas auparavant. Ms J. n'avait jamais eu d'articulation enflée avant cela; mais elle avait déjà eu une histoire de maladie sexuellement transmise, dont la gonorrhée et la syphilis. (L'examen clinique révèle un épanchement articulaire au niveau du genou, purulent à la ponction). Ce liquide contient 80.000 leucocytes/mm^3. Elle a des pertes vaginales qui montrent à la coloration de Gram, des

Tableau 14.1. Les infections gonococciques: sites et types d'infection

A. Infections du tractus inférieur
1. Cervicite
2. Urétrite (chez l'homme et chez la femme)
3. Formation d'abcès au niveau du conduit de Skène ou des glandes de Bartholin

B. Infections du tractus supérieur
1. Endométrite (infection de l'utérus)
2. Epididymite
3. Inflammation pelvienne (PID), infection des trompes de Fallope (salpingite), des ovaires, ou des tissus annexes

C. Autres sites localisés (non génitaux)
1. Proctite (gonorrhée rectale)
2. Pharyngite
3. Ophtalmie néo-natale (conjonctivite bilatérale chez les enfants nés de mères infectés par le gonocoque)
4. Extension de l'infection à des aires contiguës à la région pelvienne provoquant une péritonite ou une péri-hépatite (syndrome de Fritz-Hugh et Curtis)

D. Infection gonococcique disséminée
1. Syndrome dermatite-arthrite-ténosynovite: fièvre, polyarthrite, et ténosynovite (infection ou inflammation des articulations et/ou de la gaine du tendon) associées à une dermatite (vésicules ou pustules sur une base hémorragique) due soit à des complexes immuns soit à des gonocoques entiers
2. Monoarthrite septique (une seule articulation infectée)
3. Rarement une endocardite (infection des valves cardiaques) ou une méningite (infection du SNC)

De la même façon, les souches de méningocoques varient dans leur pouvoir pathogène, en fonction de la présence ou de l'absence de certaines protéines de leur membrane externe.

RENCONTRE ET PORTE D'ENTRÉE

Les gonocoques sont des pathogènes obligatoires de l'homme. Ils n'infectent pas spontanément les animaux (il n'existe pas de modèle animal de l'infection) et ils ne sont pas retrouvés à l'état libre dans l'environnement. On en conclut que l'homme doit être le réservoir de ces micro-organismes. Hommes et femmes peuvent être infectés par des gonocoques sans symptômes apparents, mais la prévalence de porteurs asymptomatiques est supérieure chez la femme. Les porteurs asymptomatiques des deux sexes représentent un problème majeur dans le contrôle de la gonorrhée car, s'il n'y a aucun signe apparent, le portage ne sera pas connu et les patients ne seront pas traités. La gonorrhée est une maladie qui peut se développer de façon insidieuse, en effet, le gonocoque "a su évoluer" pour améliorer sa transmission. Par ailleurs, il est important de traiter tous les partenaires du patient infecté.

Une fois que les gonocoques sont dans le vagin ou dans la muqueuse urétrale, ils adhèrent aux cellules épithéliales cylindriques de la partie distale de l'urètre ou bien au niveau du col, et se multiplient. Plusieurs structures leur permettent de se fixer aux cellules épithéliales de l'urètre ou du vagin: ce sont les pili (Fig. 14.2) ainsi que d'autres protéines de surface spécialisées dans l'adhésion aux cellules de l'hôte. Ces structures de surface sont régulées par des mécanismes génétiques sophistiqués qui permettent aux bactéries de contrôler leur présence ou leur absence (phénomène de variation de phase - cf. «Paradigme») ou encore de contrôler leur composition (variation antigénique). Les pili et les protéines de surface sont immunodominants, c'est-à-dire qu'ils sont "vus" par le système immunitaire, mais leur variabilité en fait des cibles inefficaces. Il n'est donc pas

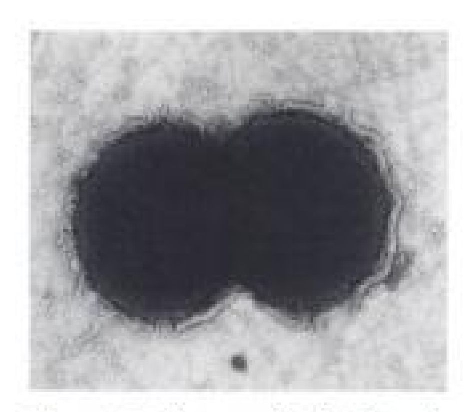


Figure 14.2. Photographie de *Neisseria gonorrhoeae* prise en microscopie électronique. Notez la présence de pili, filaments protéiques longs et fins à la surface des bactéries.

surprenant que les anticorps dirigés contre ces composants ne soient pas protecteurs vis-à-vis du gonocoque.

Les gonocoques peuvent être captés, ou non, par les polynucléaires neutrophiles, selon le type de protéines de membrane qu'ils possèdent - certaines de ces protéines sont appelées protéines associées à l'opacité des colonies ou "protéines Opa". Les germes qui ne possèdent pas ces protéines ne sont pas phagocytés par les polynucléaires neutrophiles. On les retrouve assez couramment associés aux inflammations pelviennes, aux infections gonococciques disséminées et aux arthrites.

Paradigme: Conséquences immunologiques de la variation antigénique et de la variation de phase

En tant que parasites de l'homme, capables de persister longtemps dans l'organisme, les gonocoques constituent un modèle de germes ayant développé une relation sophistiquée avec leur hôte. Ils ont la possibilité d'empêcher, de contourner ou d'ignorer la réponse immunodominante de l'hôte. Les stratégies que les gonocoques ont développées sont les suivantes:

- Variation antigénique - changements qualitatifs au niveau de leur surface;
- Variation de phase - expression ou non expression des composants de surface;
- Production d'une IgA1 protéase, enzyme qui inactive le principal type d'anticorps produit par les surfaces muqueuses;
- Occupation des espaces intracellulaires - pour éviter la destruction par le sérum et par les leucocytes.

De plus, le développement de l'immunité protective est rendu plus compliqué par la présence des autres infections. Une co-infection avec plus d'un pathogène responsable de MST altère les barrières naturelles de défense du tractus génital, et risque de diminuer la dose infectante pour une infection ultérieure.

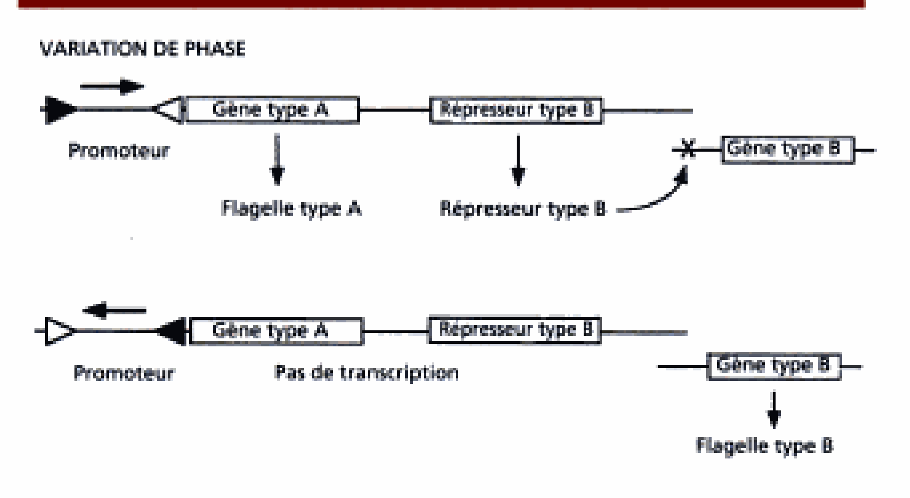
La quête d'un vaccin contre le gonocoque a concentré les efforts sur la compréhension des mécanismes moléculaires de la variation de phase et de la variation antigénique des gonocoques. Au moins trois molécules de la membrane externe subissent une variation de phase, une variation antigénique, ou les deux, ce sont: les pili, les protéines liées à l'opacité (ou protéines Opa), et le lipopolysaccharide (LPS) ou endotoxine. Le gonocoque n'est pas le seul germe doté d'une telle capacité. Un certain nombre d'autres bactéries sont capables d'opérer ce type de transformation (*Salmonella typhimurium* par exemple), c'est aussi le cas des virus (*virus influenzae*), de protozoaires (trypanosomes). Citons également le cas particulier de *Borrelia recurrentis*, responsable de fièvres récurrentes, où chaque épisode fébrile est dû à l'émergence d'un nouveau type antigénique, et chaque rémission est associée à la production d'anticorps dirigés contre le nouveau type antigénique.

Les réarrangements génétiques peuvent provoquer des changements dans la structure antigénique d'une molécule de la surface bactérienne, et ceci de plusieurs façons. Les deux mécanismes les mieux étudiés sont appelés **variation de phase** (qui consiste à déclencher ou au contraire inhiber la synthèse d'un composant antigénique), et **variation antigénique** (où un antigène particulier est synthétisé parmi un large répertoire d'antigènes possibles).

La **variation de phase** est bien illustrée chez les salmonelles, qui possèdent des mécanismes moléculaires très distincts de ceux du gonocoque. Les salmonelles peuvent fabriquer deux types très différents d'antigène flagellaire, mais seul l'un d'entre eux est exprimé à un moment donné. Les bases génétiques à l'origine de l'expression de l'un ou l'autre type (A ou B) dépendent d'un mécanisme de «switch» intervenant au niveau de l'ADN. Ce «switch» s'opère dans une région d'environ 1000 paires de bases qui renferme le promoteur

pour la transcription du type A. Une enzyme de recombinaison peut inverser cette région (**flip-flop**) en reconnaissant des séquences répétitives inversées d'ADN aux deux extrémités (Fig. 14.3). Lorsque l'ADN est positionné dans un sens, le promoteur du type A est actif, mais lorsqu'il est positionné dans l'autre sens, le promoteur est orienté à l'opposé du gène de structure du type A qui ne peut plus être transcrit. C'est ainsi que le gène du type A est déclenché ou inhibé. En ce qui concerne le gène de type B, comment est-il inhibé? Pourquoi la transcription des deux gènes est-elle mutuellement exclusive? Le promoteur du type A transcrit le gène A, mais il transcrit également un gène de répression pour le type B. Ainsi, lorsque le type A est déclenché, le répresseur pour le type B est fabriqué et le type B n'est pas synthétisé. Lorsque le promoteur pour le type A est placé dans l'autre sens, ni le gène A, ni le répresseur pour le type B ne sont synthétisés, et le flagelle de type B peut alors s'exprimer.

La **variation antigénique** des pili du gonocoque résulte d'un mécanisme moléculaire différent. Le chromosome du gonocoque contient une, ou parfois deux copies de gènes de piline complets (la piline est la protéine de structure des pili). En outre, il existe au moins six à huit copies muettes du gène (les copies muettes n'ont pas de signaux de régulation en amont). Par recombinaison de l'ADN, une copie muette de ce gène est déplacée au sein de la copie complète. Le gène qui auparavant était muet peut maintenant utiliser les signaux de régulation et être transcrit en ARNm fonctionnel puis traduit en pilus antigéniquement distinct (Fig. 14.3). Grâce à ces différents éléments génétiques qui peuvent être déplacés ou qui peuvent subir des mutations ponctuelles, **le nombre d'antigènes de pili fabriqué par le gonocoque est énorme**. C'est un mode plus puissant de diversité antigénique que la variation de phase, qui rappelle la façon dont les anticorps sont fabriqués chez les êtres supérieurs.



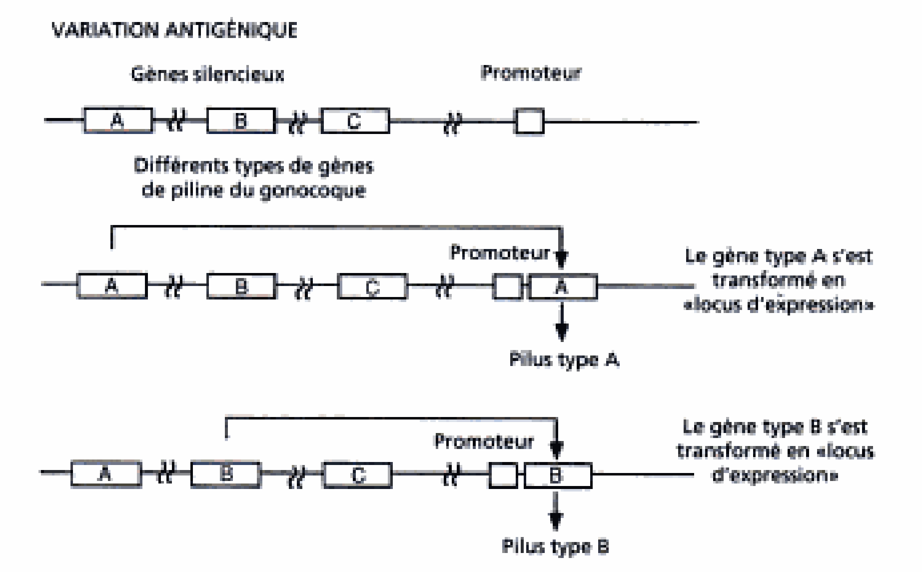


Figure 14.3. Variation de phase (salmonelles) et variation antigénique (gonocoques).

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Après avoir colonisé la surface des cellules muqueuses, les gonocoques se multiplient rapidement, et sont dispersés en grand nombre dans les sécrétions génitales des hommes et des femmes infectés. Les gonocoques n'ont pas de flagelles et sont immobiles. On ne sait pas exactement comment ils diffusent dans l'urètre ou à travers le col, mais ils sont probablement aidés par les contractions de l'urètre ou de l'utérus ou peut-être par le sperme qui leur sert de moyen de transport.

Les sécrétions des muqueuses contiennent deux principaux types d'immunoglobulines, IgA1 et IgA2. Les gonocoques produisent une protéase extracellulaire qui clive spécifiquement les IgA1 au niveau de la région charnière. Cette propriété est partagée par d'autres bactéries colonisant l'épithélium des muqueuses telles que *Haemophilus influenzae* et certains streptocoques. Le rôle de cette protéase dans la pathogénicité, n'est pas connu. Elle pourrait peut-être aider les bactéries à échapper à la phagocytose en enlevant la partie Fc des IgA liées aux gonocoques. Les germes sont ainsi moins susceptibles d'être captés par les leucocytes.

Ce que nous savons de l'invasion des cellules épithéliales par les gonocoques nous vient des études menées in vitro sur des cultures de cellules de trompes de Fallope. On distingue deux sortes de cellules au niveau des trompes: les cellules ciliées et des cellules non ciliées. Les cellules non ciliées ont des prolongements ressemblant à des doigts, appelés microvillosités, qui recouvrent la surface luminale. Lorsque les gonocoques sont incubés avec des coupes de trompes de Fallope, un certain nombre d'évènements surviennent:

- **Attachement**: les gonocoques se fixent aux cellules non ciliées.
- **Stase ciliaire**: la mobilité des cellules ciliées diminue jusqu'à cesser. On pense que l'activité des cils est importante, non seulement pour transporter l'oeuf, de l'ovaire à l'utérus, mais aussi, comme dans l'arbre respiratoire, pour fournir un mécanisme qui balaye les bactéries de la surface des muqueuses.
- **Cellules ciliées**: elles meurent et sont sélectivement détachées de la surface épithéliale (Fig. 14.4). Cette étape ne demande pas des micro-organismes intacts et peut être déclenchée par le LPS du gonocoque ou par des fragments de muréine (morceaux de la paroi cellulaire).
- **Réplication cellulaire**: Les micro-organismes sont transportés à l'intérieur de la cellule, dans les vacuoles de phagocytose. Ces vacuoles deviennent coalescentes et forment des vacuoles plus grosses, à l'intérieur desquels les gonocoques se multiplient. A l'intérieur des cellules non ciliées, les gonocoques sont protégés des anticorps, des phagocytes, et des antibiotiques qui ont une mauvaire pénétration intracellulaire.
- **Circulation intra-cellulaire**: les gonocoques sont transportés à la base des cellules non ciliées. A ce niveau, les vacuoles, chargées de bactéries, fusionnent avec la membrane basale.
- **Exocytose**: les vacuoles de phagocytose déchargent leurs gonocoques dans le tissu conjonctif sous-épithélial. On pense que c'est le point de départ d'une inflammation locale ou d'une infection disséminée par passage sanguin.

Survie des gonocoques dans le sang

Le sérum humain normal a la capacité de tuer de nombreuses espèces de bactéries Gram négatif circulant dans le sang, dont *N. gonorrhoeae*. (Au contraire, les bactéries Gram positif sont résistantes à l'action bactéricide du sérum). Cet effet naturel protecteur dépend de l'activation du complément ainsi



Figure 14.4. Photographie en microscopie électronique de tissus provenant des trompes de Fallope, 20 heures après infection avec *Neisseria gonorrhoeae*. Les gonocoques sont attachés presqu'exclusivement à la surface des cellules non ciliées. Ce sont les cellules ciliées qui sont détruites. Cellules ciliées, balayées de la surface de la muqueuse à gauche et au centre, alors que l'on peut voir des cellules ciliées intactes en haut et à droite de la photographie.

que des IgG et des IgM. Dans le cas du gonocoque, la cible des anticorps est le **lipopolysaccharide** (**LPS**), ainsi que la principale protéine de la membrane externe appelé **protéine I**, et d'autres protéines exposées à la surface des micro-organismes. Ainsi, les gonocoques, pour survivre dans le sang, doivent être capables d'échapper aux mécanismes de défense.

Les souches de gonocoques généralement associées aux infections disséminées sont résistantes au sérum, grâce à des constituants de surface différents de ceux trouvés chez les souches sensibles au sérum. Certaines souches de gonocoques résistantes au sérum sont altérées au niveau de leur LPS, par addition d'une molécule d'acide sialique sur la courte chaîne de sucre qui constitue le core. L'**acide sialique** étant un composant de surface des hématies, on pense que les micro-organismes sont ainsi protégés des anticorps responsables de la destruction par le sérum. Les souches résistantes au sérum sont plus sensibles à la pénicilline que les autres souches, et ont des besoins nutritifs spécifiques. On ne sait pas encore si ces propriétés sont liées à la capacité de ces micro-organismes à disséminer, ou si elles sont d'origine génétique.

Les facteurs de l'hôte ont également une influence sur les infections gonococciques. Par exemple, les individus qui ont un déficit dans les facteurs terminaux du complément (formant le complexe d'attaque membranaire) sont prédisposés aux infections récurrentes, systémiques à *Neisseria*, que ce soit les gonocoques ou les méningocoques.

Les manifestations de l'infection gonococcique disséminée sont les suivantes: des lésions pustuleuses de la peau entourées d'une zone rouge, une inflammation des tendons et des articulations (ténosynovite), et/ou l'infection franche des articulations (arthrite suppurative). Assez souvent, en dépit de tentatives répétées, les hémocultures, les cultures du liquide articulaire ou des lésions de la peau, sont stériles. Cela peut s'expliquer de plusieurs façons. Premièrement, les gonocoques peuvent être présents en nombre insuffisant pour être détectés par la culture. Deuxièmement, les besoins nutritionnels de ces bactéries peuvent être très importants, et il peut s'avérer impossible de les isoler dans des conditions de culture normale. Troisièmement, dans le cas des ténosynovites, des fragments de muréine ou alors des complexes immuns formés d'antigènes gonococciques et

d'anticorps de l'hôte, plutôt que de gonocoques vivants, peuvent se déposer dans le tissu synovial et provoquer une inflammation locale. La dernière possibilité est documentée par des expériences chez le rat, qui ont montré que lorsqu'on injecte de la muréine gonococcique purifiée dans les articulations des animaux, il apparaît une arthrite. Chez l'homme, les germes n'ont pas besoin d'être présents au niveau de l'articulation pour qu'il se produise une inflammation intense.

LES DOMMAGES

Les gonocoques ne sécrètent pas d'exotoxines, les dégâts qu'ils provoquent sont donc plus probablement causés par le LPS et par des substances produites par l'hôte. En plus de la mort des cellules ciliées, démontrée dans les trompes de Fallope, les cellules épithéliales non ciliées peuvent se lyser, libérant des facteurs tissulaires qui sont à l'origine de l'inflammation. La réponse inflammatoire qui se produit au niveau de l'urètre de l'homme est probablement responsable des symptômes locaux tels que la douleur à la miction (dysurie) et l'écoulement urétral de pus. Ces symptômes ne distinguent pas l'urétrite gonococcique des urétrites provoquées par d'autres pathogènes des voies génitales, comme les *Chlamydiae* (Chapitre 26). Cependant, l'écoulement urétral de la gonorrhée est en général, plus important, plus épais, jaune-verdâtre, et la douleur est plus intense. Les femmes atteintes de cervicite à gonocoques sont plus souvent asymptomatiques comparées aux hommes atteints d'urétrite.

ISSUE DES INFECTIONS GONOCOCCIQUES

Quelle est l'issue de la gonorrhée? Les données qui nous viennent de l'ère préantibiotique suggèrent que les symptômes de l'infection urétrale chez les hommes disparaissent en quelques semaines sans traitement. Cependant, des infections répétées, si elles ne sont pas traitées, peuvent conduire à une **nécrose** aboutissant à un **rétrécissement de l'urètre**. Ces séquelles sont assez rares, dans la mesure où la plupart des hommes consultent quand l'urétrite apparaît. Les symptômes de cervicite incluent les pertes cervicales (on les nomme souvent pertes vaginales), des saignements, et des douleurs. Paradoxalement, les infections urogénitales locales sont asymptomatiques chez environ 30% des femmes et ne sont souvent mises en évidence qu'au moment où les complications apparaissent. L'**inflammation chronique des trompes de Fallope** peut conduire à une nécrose pouvant aboutir à un rétrécissement, ce qui à long terme, peut entraîner l'apparition de séquelles comme des **douleurs pelviennes chroniques**, des **grossesses extra-utérines**, des **inflammations pelviennes à répétition** provoquées par des *Chlamydiae* ou d'autres germes, ainsi que des problèmes de stérilité (stérilité tubaire - NdT). Pour des raisons que l'on ignore, les infections gonococciques disséminées surviennent surtout chez la femme. L'**arthrite** gonococcique est le type d'infection des articulations le plus répandu chez les adultes en activité sexuelle.

L'issue de l'infection gonococcique dépend non seulement du sexe du patient mais aussi de la rapidité avec laquelle il vient consulter. Un traitement instauré rapidement, diminue les risques d'infection ascendante ou disséminée ainsi que les séquelles qui en résultent.

L'INFECTION MÉNINGOCOCCIQUE

Les gonocoques et les méningocoques sont proches taxonomiquement; ils ont environ 80% d'homologie mesurée par hybridation de leurs ADN, et ils possèdent les mêmes LPS (endotoxine). Par ailleurs, ils peuvent coloniser les membranes muqueuses sans symptômes apparents. (On estime que dans les zones d'endémie, jusqu'à 10% de la population peut être porteuse de méningocoques);

ils sont responsables d'infections purulentes. Ils diffèrent, cependant, par le spectre des maladies qu'ils provoquent. Les gonocoques, produisent la plupart du temps une réaction inflammatoire localisée; même lorsqu'ils diffusent dans le sang, l'infection est rarement létale, alors que la diffusion des méningocoques dans le sang constitue une maladie systémique qui met en jeu le pronostic vital du patient. Le méningocoque possède certains facteurs (une **capsule importante** et une **hémolysine**) qui pourraient jouer un rôle significatif dans la pathogénicité de ce micro-organisme.

Il existe, parfois, des épidémies de méningites à méningocoques, mais l'issue la plus habituelle de l'exposition au méningocoque est la colonisation du nasopharynx sans symptômes locaux et sans conséquences systémiques. Il est difficile de comprendre pourquoi certaines personnes développent la maladie alors que d'autres n'auront aucun symptôme apparent, dans la mesure où les mécanismes de pénétration à travers les membranes muqueuses semblent être les mêmes pour le méningocoque dans le nasopharynx et pour le gonocoque dans les trompes de Fallope (d'après des expériences de culture sur épithélium nasal). On sait, par contre, que les patients sensibles aux méningites à méningocoques ont un déficit en anticorps bactéricides (**anticorps anti-capsule**). Les personnes qui ont des anticorps anti-capsule, produits probablement lors de réponses à des colonisations antérieures, résistent mieux à l'invasion du sang par le méningocoque. Ces observations ont permis de développer des vaccins anti-méningococciques constitués de materiel capsulaire purifié.

Une fois dans le sang, le méningocoque se multiplie extrêmement rapidement, atteignant des quantités qui sont parmi les plus élevées qu'une bactérie puisse atteindre. Il est possible, par exemple, d'observer les bactéries directement sur un frottis de leucocytes, ce qui est rarement vu dans d'autres septicémies bactériennes.

La pénétration des méningocoques dans le sang peut provoquer une maladie fulgurante, le **purpura fulminans** dont l'origine est une **CIVD** avec des manifestations cutanées (**pétéchies** et **ecchymoses**), une **méningite**, un **choc** et la **mort**. La CIVD est accompagnée de choc, de fièvre, et d'autres réponses à l'endotoxine médiées par le tumor necrosis factor (TNF) et par l'interleukine-1 (IL-1). Ces signes systémiques sont donc la conséquence directe de la capacité du méningocoque à survivre et se multiplier dans le sang. La maladie méningococcique peut être efficacement prévenue par un vaccin à base de polysaccharides capsulaires. Il faut noter que la capsule des souches de méningocoques du groupe B contient un polymère d'acide sialique non immunogène, n'induisant pas la synthèse d'anticorps protecteurs.

Au contraire, chez la plupart des individus, lorsque les gonocoques gagnent le sang, ils sont en général tués par les mécanismes de défense de l'hôte. Même les souches résistantes au sérum ont du mal à se développer dans la circulation, bien qu'elles survivent suffisamment longtemps pour atteindre d'autres organes. Enfin, des cas exceptionnels de méningites et d'endocardites à gonocoques ont été rapportés (la bactériémie à gonocoques est rarement mortelle).

DIAGNOSTIC

La présence de polynucléaires neutrophiles renfermant des diplocoques Gram négatif dans un prélèvement de col ou d'urètre traduit généralement une infection à gonocoques. Un tel examen direct justifie la mise en route du traitement antibiotique avant même le résultat de la culture.

Les implications sociales de la gonorrhée étant aussi sérieuses que les conséquences cliniques de la maladie, le diagnostic clinique doit être confirmé par la culture ou par l'utilisation de sondes génétiques. La compétence du laboratoire est également importante; en effet, le diagnostic différentiel entre les

Neisseria non pathogènes et *N. gonorrhoeae*, est très important. Il y a trois raisons qui justifient la culture: (a) confirmer l'identification du germe infectant, (b) dépister l'infection chez les personnes asymptomatiques, et (c) collecter des données épidémiologiques à des fins de santé publique. Une raison supplémentaire justifiant la culture, est la recherche des résistances aux antibiotiques, même si elle ne constitue pas réellement un problème; aucune résistance n'a encore été signalée vis-à-vis de l'antibiotique de choix dans le traitement des infections gonococciques, qui est la ceftriaxone.

Les gonocoques poussent sur plusieurs types de milieux qui permettent de faire l'identification du germe en 24 heures. Le milieu le plus souvent utilisé est la «gélose chocolat» appelée ainsi à cause de l'aspect du sang cuit qu'elle contient. Les milieux de Thayer-Martin et de Martin-Lewis sont des géloses chocolat contenant différents antibiotiques destinés à inhiber les autres espèces bactériennes et les levures. Les prélèvements de col, d'urètre, et d'autres sites hébergeant des bactéries, devraient toujours être cultivés sur gélose chocolat avec antibiotiques (milieux de Thayer-Martin ou de Martin-Lewis) pour inhiber la flore normale. Il peut arriver qu'une souche de gonocoques soit sensible aux antibiotiques contenus dans le milieu de Thayer-Martin. C'est la raison pour laquelle les liquides normalement stériles (LCR, sang, liquide synovial) devront être cultivés sur gélose au chocolat sans antibiotiques afin de permettre la croissance de ces souches sensibles aux antibiotiques.

Toutes les espèces du genre *Neisseria* et les genres apparentés, possèdent une oxydase qui rend les colonies rouges lorsqu'on les inonde avec une solution d'oxydase. Un diplocoque Gram négatif, **oxydase positive**, est une *Neisseria* ou apparenté. Pour distinguer *N. gonorrhoeae*, des autres espèces du genre, on a recours à l'étude de la fermentation des sucres. Contrairement à d'autres *Neisseria*, les gonocoques utilisent le glucose mais n'utilisent ni le maltose, ni le sucrose et les méningocoques utilisent à la fois le glucose et le maltose.

TRAITEMENT

Une proportion relativement élevée de gonocoques possèdent un plasmide qui code pour une β-lactamase, enzyme qui détruit les pénicillines. Les gonocoques qui ont ce plasmide de résistance sont capables de provoquer des maladies graves localement invasives, telles que des maladies inflammatoires pelviennes et des infections gonococciques disséminées. En raison de la résistance à la pénicilline, le traitement initialement recommandé n'est plus la pénicilline, mais une céphalosporine résistante aux β-lactamases, la ceftriaxone.

PRÉVENTION

Malgré les traitements antibiotiques efficaces et les mesures actives de santé publique, plus de deux millions de cas d'infections gonococciques surviennent chaque année aux U.S.A. Les efforts de prévention doivent être basés sur une approche multidirectionnelle, c'est-à-dire:

- Le diagnostic précoce et le traitement;
- Le traitement du partenaire;
- Des mesures comportementales comme le port du préservatif et la diminution du nombre de partenaires;
- Le développement et l'utilisation du vaccin.

Les essais de développement du vaccin ont été compliqués par le fait que les gonocoques, comme tous les pathogènes de l'homme, ont une relation stable et sophistiquée avec leur hôte. Ils utilisent différentes stratégies pour survivre à la réponse immunitaire de l'hôte, comme nous l'avons vu dans le paradigme. Il s'agit de la variation antigénique, de la variation de phase, et de l'occupation de

sites protecteurs intra-cellulaires. Les gonocoques présentent à leur hôte leurs antigènes les plus variables (pili, Opa) comme cibles immunodominantes. C'est un mode formidable de camouflage car ces antigènes n'induisent pas la synthèse d'anticorps. C'est la raison pour laquelle les pili, qui présentent une grande variabilité selon les souches, ne sont pas considérés comme de bons candidats pour un vaccin.

CONCLUSIONS

Les gonocoques sont caractérisés par leur mode de transmission et par leurs propriétés biologiques. En raison de leurs adhésines puissantes, ils sont bien adaptés à leur porte d'entrée habituelle, le tractus génital de l'homme ou de la femme. Ils sont capables de traverser les cellules épithéliales et de provoquer une inflammation locale ou de disséminer à d'autres parties du corps. Les méningocoques ont une capacité étonnante de survivre dans le sang et de provoquer des infections systémiques qui ont parfois des conséquences désastreuses.

Seuls les êtres humains sont susceptibles de faire une gonococcie ou une méningococcie; il existe des porteurs asymptomatiques. En principe, un vaccin efficace devrait pouvoir empêcher les réinfections ou contrôler et prévenir la maladie. Il faut donc espérer que ce type de vaccin sera disponible très prochainement.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les caractéristiques microbiologiques des gonocoques? Quels sont les caractères qui les distinguent des méningocoques?
2. A partir d'un partenaire masculin infecté, discuter les évènements qui conduisent à une inflammation pelvienne d'origine gonococcique.
3. Citer trois approches pour prévenir la gonorrhée?
4. Pourquoi est-il difficile de fabriquer un vaccin contre le gonocoque?
5. Quelles sont les conséquences cliniques graves de la gonorrhée?

LECTURES CONSEILLÉES

Britigan BE, Cohen MS, Sparling PF. Gonococcal infection: a model of molecular pathogenesis. N Engl J Med 1985;312:1683-1694.

Faruki H, Kohmescher RN, McKinney WP, Sparling PF. A community-based outbreak of infection with penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase (chromosomally mediated resistance). N Engl J Med 1985;313:607-611.

Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991;4:359-395.

Gibbs C, Haas R, Meyer TF. Structural and functional modulation of gonococcal surface proteins. Microbiol Pathol 1988;4:393-399.

Holmes KK, et al. Sexually transmitted diseases. New York: McCraw-Hill, 1990.

McGee ZA, Pavia AT. Is the concept, «agents of sexually transmitted disease» still valid? J. Sex Transm Dis 1991;18:69-71.

Stephens DS. Gonococcal and meningococcal pathogenesis as defined by human cell, cell culture, and organ culture assays. Clin Microbiol Rev 1989;2 (Suppl):S104-S111.

Haemophilus influenzae: une importante cause de méningite

15

Arnold L. Smith

Haemophilus influenzae, petit bacille Gram négatif de culture difficile, est responsable de pneumonies chez les personnes de tous âges, et de méningites chez les enfants. La survenue de méningites chez les jeunes enfants est peut-être d'origine immunologique; en effet, le principal antigène de cette bactérie est un polysaccharide capsulaire qui stimule une voie indépendante des cellules T, voie qui n'est pas encore développée chez les enfants de moins de 18 mois. De récents vaccins ont rendu cet antigène T-dépendant en le couplant à diverses protéines. Ces «vaccins conjugués» suscitent une réponse anticorps même chez les nouveaux-nés.

H. influenzae n'est pas connu pour produire des toxines solubles, mais il possède une endotoxine. Il est en général entouré par une capsule polysaccharidique épaisse qui lui permet d'échapper à la phagocytose et de gagner le système nerveux central.

CAS CLINIQUE

M., 9 mois, se réveille de la sieste grognon et légèrement irritable. Sa mère pense alors qu'il a un peu de température. Elle lui donne à boire et lui donne aussi de l'acétaminophen pour faire tomber la fièvre. Mais la nuit suivante, il reste grognon. Le lendemain matin, il semble moins fiévreux. Cependant, à midi il est à nouveau chaud, refuse de manger, vomit, et reste inconsolable. Il a 39.4 °C de température et il devient difficile de le réveiller. Sa mère l'emmène chez le pédiatre, qui examine l'enfant, et pratique une ponction lombaire (PL).

La coloration de Gram effectuée sur la PL montre des leucocytes et de nombreux bacilles Gram négatif polymorphes (Fig. 15.1). Une recherche des antigènes capsulaires de H. influenzae *est effectuée sur lame en mélangeant un échantillon du liquide de ponction avec un sérum spécifique dirigé contre les types sérologiques de l'antigène capsulaire d'*H. influenzae *(il s'agit d'anticorps adsorbés à la surface de particules de latex). En présence d'antigène, il se produit une agglutination (Chapitre 55). Ceci permet le diagnostic immédiat de méningite à* H. influenzae *type b. Le diagnostic est confirmé ultérieurement par la culture.*

Les parents de M. se posent de nombreuses questions:

1. Quelles sont les chances de guérison de M.?
2. Existe-t-il des complications de la maladie?

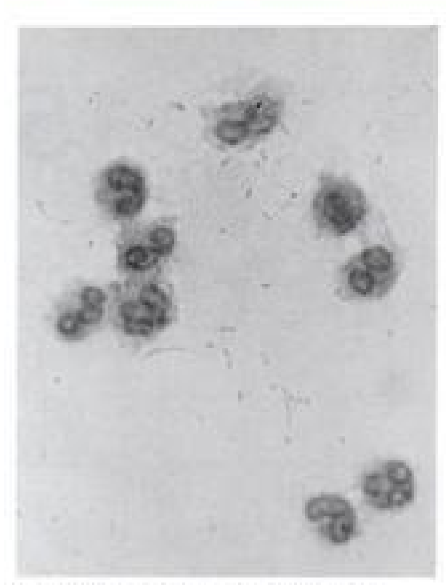


Figure 15.1. Coloration de Gram d'un LCR purulent à *H. influenzae*.

3. Quel est le traitement?
4. La soeur de M., Anne, 3 ans, peut-elle contracter cette maladie?

Pour répondre à ces questions, il faut d'abord savoir:

1. Comment la maladie se contracte et comment les germes atteignent le système nerveux central
2. Comment *H. influenzae* provoque la maladie
3. Quelles sont les complications qui peuvent surgir
4. Quelle est l'épidémiologie de l'infection
5. Quels sont les mécanismes immuns qui peuvent prévenir la maladie
6. Quels sont les traitements et les mesures préventives qui sont disponibles.

La méningite bactérienne est une maladie grave, atteignant surtout les bébés et les enfants. Elle peut être causée par de nombreux germes (Tableau 15.1), mais *H. influenzae* est le plus fréquent. Le taux de décès n'a pas changé depuis l'introduction des antibiotiques et se situe autour de 5%. La méningite peut provoquer également des déficits neurologiques irréversibles, mais un traitement précoce diminue la durée et la sévérité de l'infection ainsi que les séquelles éventuelles. En conséquence, le diagnostic de méningite doit être posé par le médecin très rapidement.

H. influenzae est responsable d'infections du tractus respiratoire supérieur et inférieur chez les personnes de tous âges, spécialement chez celles qui ont une atteinte pulmonaire sous-jacente. Cependant, la méningite due à ce germe n'est retrouvée que dans une tranche d'âge étroite, habituellement entre 6 et 60 mois.

INTRODUCTION

Les hémophiles sont de petits bacilles Gram négatif, anaérobies facultatifs, de culture difficile. Ce nom signifie «qui aime le sang» et leur a été donné parce qu'ils ont besoin, pour pousser, de l'un des deux facteurs (ou des deux) appelés facteurs X et V. Le facteur X est l'hémine, et le facteur V est le NAD ou un composé similaire. Le fait de chauffer le sang pour fabriquer de la gélose chocolat libère ces composants, ainsi que d'autres nutriments, permettant la croissance des hémophiles. *H. influenzae* a besoin de protoporphyrine IX, de fer et de pyridine pour pousser en aérobiose.

Tableau 15.1. Etiologie de la méningite bactérienne

Age	Maladie sous-jacente	Bactéries pathogènes: Les plus fréquentes	Bactéries pathogènes: Autres
Naissance - 2 mois	Aucune	*Streptococcus agalactiae* (groupe B)	*E. coli* *Listeria monocytogenes*
2 mois - 60 mois	Aucune	*H. influenzae*	*N. meningitidis* *S. pneumoniae*
> 60 mois	Aucune	*S. pneumoniae*	*N. meningitidis*[a]
Tout âge	Opération du crâne	*S. aureus*	*S. epidermidis*
Tout âge	Immunodépression due à une chimiothérapie cancéreuse	Streptocoques	*E. coli* *P. aeruginosa* Klebsielles

[a] sous forme d'épidémies

Le pathogène le plus important du genre *Haemophilus* est *H. influenzae*, que les anglosaxons nomment «H.flu.». Il a hérité son nom d'espèce d'une grande épidémie de grippe durant la première guerre mondiale. On l'a alors soupçonné d'être responsable de cette épidémie, et il fallu plus de douze ans pour se rendre compte que la grippe était causée par le virus de la grippe et que *H. influenzae* est, en fait, un envahisseur secondaire fréquent.

De nombreuses souches d'hémophiles sont entourées d'une capsule polysaccharidique qui est antiphagocytaire. On distingue six types antigéniques capsulaires qui peuvent être différenciés facilement à l'aide d'anticorps spécifiques. Dans le cas décrit au début du chapitre, la détection de l'antigène capsulaire spécifique a permis de poser un diagnostic presque instantanément. Le type b est responsable de presque tous les cas de méningites à *H. influenzae*. La capsule est formée de polymères de **ribose** et de **ribitol**, reliés par des ponts **phosphodiesters**. Il existe des souches d'*H. influenzae* non capsulées, responsables d'otites moyennes, de bronchites, et de pneumonies chez l'adulte.

On pense que plusieurs composants de *H. influenzae* jouent un rôle important pour accroître le pouvoir invasif des germes. Les souches de laboratoire qui n'ont pas ces composants sont moins virulentes vis-à-vis des modèles animaux. Le premier facteur de virulence semble être la **capsule**; les souches qui n'ont pas cette structure de surface sont incapables de provoquer une bactériémie, même quand on les inocule en intra-veineux. Les **pili**, le **lipopolysaccharide** (LPS, endotoxine), et certaines **protéines de la membrane externe** (telles que celles qui facilitent l'acquisition du fer) sont nécessaires pour que la souche soit complètement virulente. Les pili et le LPS sont sujets à des variations antigéniques et à des modulations en fonction de l'environnement. Cependant, le rôle que ces structures jouent dans la pathogénie, n'est toujours pas élucidé.

LA RENCONTRE

H. influenzae est un germe bien adapté à l'homme et que l'on ne retrouve pas naturellement ailleurs. On le retrouve dans le nasopharynx de la plupart des individus, excepté les nouveaux-nés. A partir de l'âge de 3 mois, tous les enfants sont porteurs du germe. Cependant, il existe une différence significative entre ces souches normales, commensales et celles que l'on isole de patients atteints de méningite. Les souches commensales sont rarement capsulées alors que celles que l'on cultivent à partir du LCR sont invariablement capsulées. La signification de ces observations n'est pas claire. Existe-t-il deux types complètement différents d'*H. influenzae*? Ou bien est-ce-que les souches non capsulées deviennent pathogènes lorsqu'elles acquièrent une capsule par induction de gènes capsulaires latents ou par des changements génétiques? La première théorie, celle qui prône l'existence d'au moins deux souches différentes d'*H. influenzae*, semble plus probable car les souches typables et les souches non capsulées sont assez éloignées génétiquement si l'on en juge par les différences de mobilité électrophorétique de certaines enzymes.

Dans des études expérimentales menées chez des souriceaux, l'introduction d'*H. influenzae* type b dans le nez, suffisait pour provoquer une infection systémique. Dans la même étude, il a été montré que les germes étaient facilement transmis à d'autres animaux nouveaux-nés par contact étroit. Chez l'homme, il existe un type similaire de transmission secondaire qui est aussi âge-dépendant. A peu près 4% des enfants de moins de 5 ans qui sont en contact étroit avec un patient porteur d'*H. influenzae* développent la maladie. Ainsi, la soeur de M. court un risque significatif.

PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION ET MULTIPLICATION

H. influenzae se dépose sur l'épithélium respiratoire des voies supérieures (au niveau du nez) sous forme de petites gouttelettes. Le germe possède plusieurs

mécanismes pour vaincre le processus de clearance mucociliaire; les pili ainsi qu'une autre adhésine de surface permettent l'attachement de la bactérie à la muqueuse nasale. La réplication du germe au niveau de ce site entraîne une colonisation. La plupart des *H. influenzae* semblent avoir la capacité d'**envahir** l'épithélium respiratoire. Si la souche est capable de fabriquer une capsule, elle peut échapper à la phagocytose, et pénétrer dans le sang par le système lymphatique. Au niveau de la sous-muqueuse, les souches capsulées comme les souches non capsulées vont provoquer une **réponse inflammatoire**. Dans le tractus respiratoire inférieur (où l'épithélium est lésé par les polluants atmosphériques), cela provoque une **bronchite**. Dans le tractus respiratoire supérieur, l'invasion de la muqueuse nasale va entraîner une légère rhinorrhée.

Chez certains enfants, la bactérie envahit les tissus du larynx, l'épiglotte, les fosses arythénoïdes et la paroi postérieure de l'hypopharynx. La **cellulite** de ces structures entraîne une inflammation aiguë accompagnée d'un oedème intense. Ce gonflement peut fermer les voies respiratoires et provoquer la mort. La maladie s'appelle une **épiglottite**, et elle est due en général à *H. influenzae* type b. Une fois les voies respiratoires dégagées, l'infection et l'inflammation guérissent rapidement avec un traitement antibiotique.

La **méningite** à *H. influenzae* résulte du passage des germes dans le sang, chez les jeunes enfants (Fig. 15.2). Les germes y survivent tant que les anticorps ne sont pas présents en quantité suffisante. Le titre des anticorps bactéricides est bien corrélé avec l'immunité. Les anticorps anti-capsulaires sont des opsonines puissantes; ils facilitent la captation et la destruction des germes par les phagocytes.

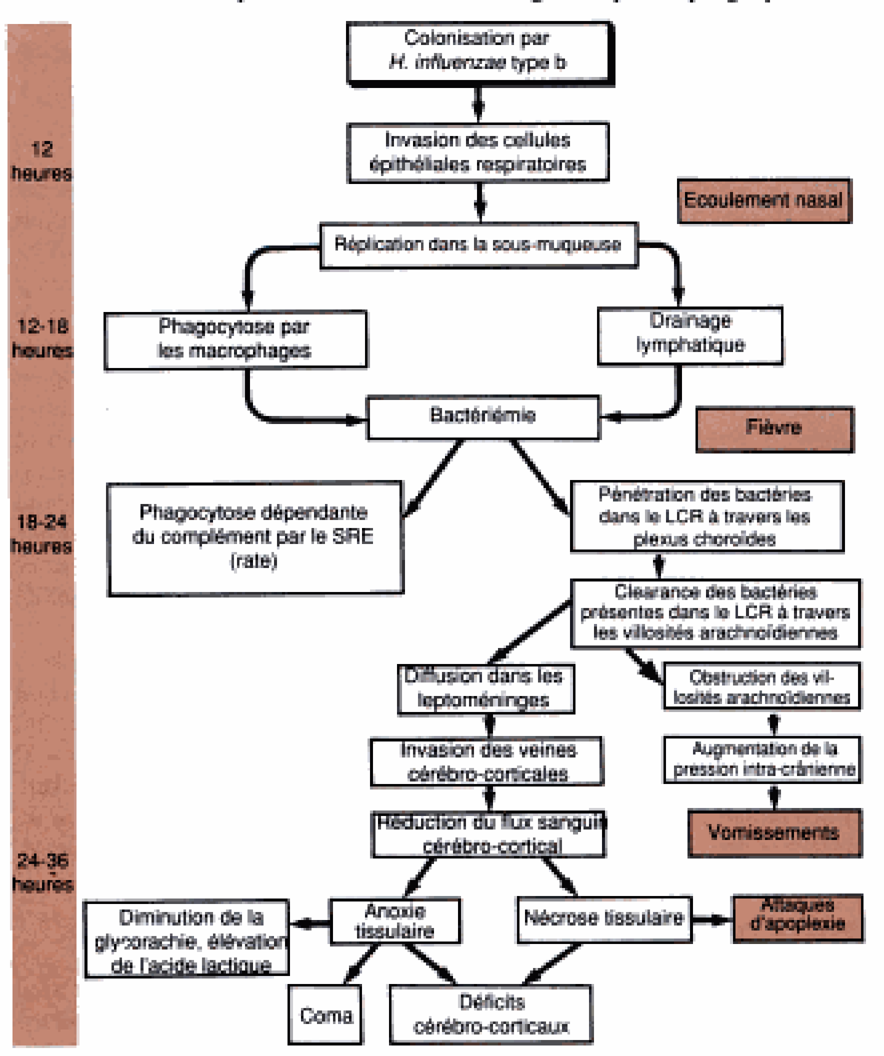


Figure 15.2. Pathogénie de la méningite à *H. influenzae*.

Paradigme: reponse anticorps en fonction de l'âge

On arrive maintenant à expliquer la survenue de la méningite à *H. influenzae* en fonction de l'âge. Dans une étude microbiologique, fothergill et Wright ont montré en 1933 que l'incidence de la maladie augmentait avec la baisse du taux des anticorps dirigés contre le germe (Fig.15.3). Les enfants âgés de 3 à 24 mois sont naturellement déficients en anticorps dirigés contre la capsule de *H. influenzae* type b. Chez certains enfants, ces anticorps n'apparaissent pas avant l'âge de 5 ans; ils restent donc sensibles à *H. influenzae* jusqu'à cet âge. Plus le sang est capable de détruire ces germes, moins il y a de cas.

Ces variations avec l'âge ont été expliquées comme suit. Les enfants, à la naissance, sont protégés par les anticorps maternels, d'où la faible incidence de cas pendant les premiers mois de la vie de l'enfant. Plus tard, après l'âge de 2 ans, les taux d'anticorps augmentent et la maladie devient moins fréquente. On peut se demander alors pourquoi ces jeunes enfants ne fabriquent pas des anticorps quand ils sont colonisés plus précocément par les bactéries? Il y a deux explications à cela. La colonisation, au début, se fait généralement par les germes non capsulés. De plus, l'immunité vis-à-vis de l'antigène capsulaire de type b n'apparaît pas avant l'âge de 2-3 ans. La raison de cette "non réponse" immunologique est probablement due à la nature chimique de l'antigène polyribophosphate. Ces antigènes polysaccharidiques sont T-indépendants et la capacité à générer ce type de réponse immunitaire n'est pas encore développée chez les enfants. Leurs mécanismes de défense sont plutôt T-dépendants (cf. Chapitre 44 pour une discussion sur les stratégies d'immunisation chez les enfants).

Le fait que les anticorps soient synthétisés en fonction de l'âge, se retrouve avec d'autres pathogènes respiratoires banals. Les anticorps anti-capsulaires dirigés contre les pneumocoques et les méningocoques sont présents à la naissance et sont acquis de manière passive à partir du sang de la mère, puis ils diminuent. L'acquisition "naturelle" des anticorps avec l'âge varie de façon importante en fonction des types capsulaires, même au sein d'une même espèce: les anticorps pneumococciques anti-polysaccharide de type III apparaissent normalement autour de 6 mois, alors que les anticorps anti-type XIII sont présents seulement chez la moitié des enfants de 36 mois. La même situation existe avec le méningocoque. Ces trois bactéries encapsulées sont des pathogènes fréquents des nouveaux-nés et des enfants. On connaît l'antigène (ou les antigènes) qui induit cette immunité "naturelle". De nombreuses bactéries commensales, et même certains aliments, ont, par exemple, des épitopes qui "croisent" avec les anticorps dirigés contre les antigènes capsulaires d'*H. influenzae* type b.

Les anticorps anti-capsulaires protègent contre *H. influenzae* type b en opsonisant les bactéries, qui sont ensuite éliminées par les macrophages tissulaires. Les enfants plus âgés ou les adultes jeunes aspléniques, présentent quand même un risque de sépticémie à *H. influenzae* (et à pneumocoques) même s'ils ont acquis des anticorps anti-capsulaires.

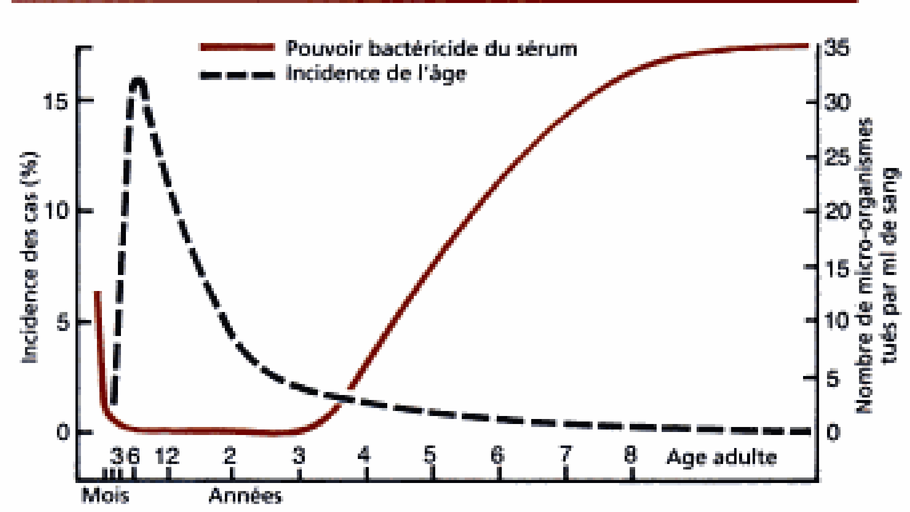


Figure 15.3. Incidence de la méningite à *H. influenzae* par rapport à l'âge et pouvoir bactéricide du sérum.

Une fois dans le sang, comment les germes atteignent-ils les méninges? Des expériences menées sur des animaux de laboratoire ont montré que la voie d'accès des germes est constituée par les artères cérébrales. La première lésion histologique du cerveau est une inflammation aiguë des plexus choroïdes. C'est le site le plus probable pour le passage de la barrière hémo-méningée étant donné que c'est le lieu de synthèse du LCR et qu'il est richement vascularisé. Cependant, il existe d'autres micro-organismes qui provoquent des bactériémies et qui n'ont pas ce tropisme pour les méninges. La prédilection marquée de *H. influenzae* pour ces tissus reste donc difficile à expliquer.

Les lésions au niveau des capillaires du plexus favorisent la pénétration d'*H. influenzae* dans le LCR. Les plexus choroïdes étant localisés dans les ventricules cérébraux latéraux, les germes pénètrent d'abord dans ce compartiment et sont ensuite entraînés dans la grande citerne et dans les convexités du cerveau. Le LCR s'enrichit d'un exsudat inflammatoire et constitue un bon milieu de multiplication pour *H. influenzae*. La stase du LCR dans les villosités arachnoïdes (due à l'inflammation) est responsable de l'augmentation de la pression intra-crânienne. Ces évènements sont responsables des premiers symptômes de méningite - vomissements, létargie, dépression des fonctions corticales. Cela intervient dans la rapidité des symptômes de la maladie, comme nous l'avons vu dans le cas de M.

LES DOMMAGES

H. influenzae ne fabrique aucune exotoxine connue. Son endotoxine est probablement responsable de la fièvre, de la coagulation intra-vasculaire, et, peut-être, d'autres manifestations systémiques. La bactérie cause des dommages en déclenchant une réponse inflammatoire. La phagocytose entraîne une dégradation de la bactérie, responsable de la libération d'endotoxine et d'autres composants ce qui a un effet direct sur les tissus. De plus, le germe fabrique une protéase extra-cellulaire spécifique de l'IgA sécrétoire humaine. *H. influenzae* partage cette propriété avec d'autres bactéries qui vivent dans les membranes muqueuses, telles que les gonocoques et certains streptocoques (Chapitre 8 et 14). Cette protéase pourrait inhiber la phagocytose en détruisant les fragments Fc (reconnus par les récepteurs des phagocytes).

Un affaiblissement de la circulation sanguine et du LCR peut entraîner un dysfonctionnement de la zone corticale du cerveau. En effet, les méninges sont le siège d'une partie de la vascularisation du cerveau; les artères cérébrales et les veines parcourent le tissu conjonctif et vont nourrir la substance grise. L'inflammation des méninges peut s'étendre à la paroi des veines cérébrales, qui deviennent alors partiellement ou complètement bouchées. La diminution du flux sanguin va entraîner différentes formes de dysfonctionnement cérébral, selon le côté du cortex qui est touché. L'inflammation des villosités arachnoïdes bloque le flux de LCR. Cela provoque une augmentation de la pression dans l'espace sous-arachnoïdien, et donc une augmentation de la pression intra-crânienne.

Le tableau est identique dans la méningite provoquée par le méningocoque ou par le pneumocoque, cependant, les conséquences sont différentes. La méningite à méningocoques, si elle est bien traitée, guérit habituellement sans séquelles et les patients se rétablissent en général sans autres signes. La méningite à *H. influenzae*, par contre, conduit à des séquelles neurologiques chez un enfant sur dix, même avec un traitement optimal. Il peut s'agir de problèmes de cécité, de surdité, d'une hydrocéphalie obstructive, ou encore d'un retard mental qui se manifeste d'abord par des aptitudes faibles à la lecture et au langage. L'étendue de l'inflammation de l'espace sous-arachnoïdien peut expliquer cette différence. Elle est plus faible dans la méningite à méningocoques, modérée dans la méningite à *H. influenzae*, et intense dans la méningite à pneumocoques. Environ

un tiers des survivants des méningites à pneumocoques ont des séquelles neurologiques sévères.

DIAGNOSTIC

Dans le cas de M., nous avons pu voir comment l'examen du LCR pouvait apporter un diagnostic rapide et précis. Lorsque le nombre de bactéries présentes est faible, l'examen direct au microscope peut être négatif, il faudra donc attendre la culture pour faire le diagnostic. Les colonies d'*Haemophilus* sont petites et apparaissent en 24 heures sur gélose chocolat. Les trois principaux pathogènes responsables de méningites peuvent être différenciés grâce aux caractéristiques citées dans le tableau 15.2.

D'autres tests effectués sur le LCR permettent de déterminer l'étendue de l'inflammation et ses effets sur le métabolisme du cerveau. Ces tests comportent la numération des leucocytes et la détermination de la protéinorachie et de la glycorachie. En effet, les capillaires enflammés laissent passer des protéines dans le LCR, ce qui augmente la protéinorachie. On note également une baisse de la concentration de glucose dans le LCR. Dans des conditions d'anoxie partielle, le glucose est métabolisé par glycolyse anaérobie, la concentration de l'acide lactique augmente, abaissant le pH et entraînant d'autres conséquences métaboliques importantes.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Pour que les agents antibactériens soient efficaces dans les méningites bactériennes, ils doivent être capables de pénétrer dans le LCR et doivent être bactéricides. Les antibiotiques bactériostatiques ne fonctionnent pas bien car l'infection a lieu dans un système virtuellement clos. Dans ce système, même des bactéries qui ne sont pas en croissance peuvent provoquer des dommages importants. Plusieurs classes d'antibiotiques sont bactéricides vis-à-vis de *H. influenzae* (pénicillines semi-synthétiques, céphalosporines, chloramphénicol, et même les aminosides). Le choix de l'antibiotique dépend de la sensibilité d'*H. influenzae* type b, et de sa capacité à pénétrer dans le LCR lorsqu'on administre des doses intra-veineuses standard. En 1991, un tiers des *H. influenzae* isolés aux U.S.A., à partir de LCR produisait une β-lactamase, alors que moins de 2% d'entre eux produisaient une chloramphénicol-acétyltransférase (NdT, en France). La plupart des médecins utilisent une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone ou cefotaxime) car ces antibiotiques ne sont pas hydrolysés par *H. influenzae* et atteignent des concentrations dans le LCR, qui dépassent largement le maximum requis pour une activité bactéricide. Le chloramphénicol est utilisé dans certains hôpitaux, mais les concentrations sériques et les cellules sanguines doivent être surveillées à cause de la toxicité de cet antibiotique. De récents essais

Tableau 15.2. Identification bactérienne des pathogènes les plus souvent impliqués dans les méningites

Micro-organisme	Milieux de culture couramment utilisés (gélose)	Morphologie des colonies	Coloration de Gram Morphologie
H. influenzae	Gélose chocolat	Grises irisées, "smooth"	Gram négatif, polymorphe
S. pneumoniae	Gélose au sang, gélose chocolat	Gris-blanc, "smooth", mucoïdes	Gram positif, en forme de lancette
N. meningitidis	Gélose chocolat	Petites, bleu-gris	Gram négatif, diplocoques

cliniques indiquent que des injections de corticostéroïdes administrés avec les antibiotiques, précocément dans la maladie peuvent réduire l'incidence des séquelles de la méningite. On pense que les stéroïdes diminuent la réponse inflammatoire créée par l'infection au niveau du cerveau.

Le **vaccin** contre *H. influenzae* est d'une grande utilité. En effet il apporte aux enfants une protection contre les méningites provoquées par ce germe. Il y a quand même un paradoxe, c'est que les enfants les plus exposés appartiennent à un groupe qui est immunologiquement "non répondeur" vis-à-vis de l'antigène capsulaire de type b. On a pu coupler de façon covalente la capsule de type b de *H. influenzae* (polymère de ribose, ribitol et phosphate de grande taille) avec des anatoxines fréquemment administrées aux enfants (Tableau 15.3). C'est ainsi qu'un fragment d'haptène du polysaccharide a été couplé à de la toxine diphtérique ayant subi une mutation, ce qui revient à le coupler à une anatoxine (NdT)

La rifampicine peut être utilisée en chimioprophylaxie chez les enfants qui ont été en contact avec les patients. Ann, la soeur du bébé malade, dans le cas clinique étudié précédemment, pourrait bénéficier de ce traitement. Cependant, ce type de prévention devrait être utilisé de façon limitée, à cause des effets secondaires du médicament et de l'émergence rapide de résistances parmi les souches d'*H. influenzae*.

CONCLUSION

H. influenzae est un pathogène typique de l'homme qui est responsable d'infections respiratoires, ainsi que d'une forme grave de méningite aiguë. Cette maladie atteint les individus qui n'ont pas d'anticorps anticapsulaires, c'est-à-dire les jeunes enfants qui sont immunologiquement "non répondeurs" vis-à-vis du principal facteur de virulence, le polysaccharide capsulaire.

Ces germes causent des dégâts surtout en provoquant une réponse inflammatoire. Il en résulte une maladie très grave lorsque les lésions sont situées dans les méninges. Chez un pourcentage non acceptable d'enfants, cela entraîne un retard mental. Certaines questions restent en suspens:

Tableau 15.3. Caractéristiques des vaccins conjugués anti-*H. influenzae* B

Vaccins[a]	Polysaccharide	Protéine porteuse	Population cible: Immunogène	Population cible: Protecteur
PRP-T	Natif	Anatoxine tétanique	+	?
Oligo-CRM	20 sucres oligosaccharide	Haptène CRM^{197}	+	+
PRP-D	Choisi selon sa taille	Anatoxine diphérique	±	–
PRP-OMP	Natif	Protéines de la membrane externe du méningocoque	+	+

Avantages des vaccins conjugués par rapport au vaccin PRP[a] pur

Les vaccins conjugués (comparés au vaccin PRP pur):
Induisent une synthèse d'anticorps protecteurs chez les enfants de 3 mois ou plus
Stimulent la réponse anticorps T-dépendante
Produisent des taux supérieurs d'anticorps
Donnent une proportion supérieure d'IgM
Peuvent répondre à une dose "booster" de vaccin
Sont efficaces dans la prévention de maladies graves à *H. influenzae* type b chez le nouveau-né ou l'enfant à partir de 3 mois

[a]PRP, polyribophosphate; T, anatoxine tétanique; CRM^{197}, une mutation faux-sens dans la toxine diphtérique donnant une molécule non toxique mais immunogène; D, anatoxine diphtérique; OMP, préparation contenant plusieurs protéines de la membrane externe du méningocoque du groupe B

1. Comment les variétés pathogènes sont-elles acquises?
2. Pourquoi ont-elles un tropisme marqué pour les méninges?
3. Comment provoquent-elles une forte réaction inflammatoire?

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les caractéristiques microbiologiques de *H. influenzae*?
2. Expliquer la distribution par âge des méningites à *H. influenzae*.
3. Quels sont les problèmes à prendre en compte pour l'élaboration d'un vaccin efficace?
4. Quels facteurs de virulence de *H. influenzae* pouvez-vous citer?
5. Comment *H. influenzae* pénètre-t-il dans le LCR?
6. Comparer la méningite à *H. influenzae* et la méningite à méningocoques.

LECTURES CONSEILLÉES

Sell SH, Wright PF, eds. *Haemophilus influenzae* – epidemiology, immunology and prevention of disease. New York: Elsevier, 1982.

Sande MA, Smith AL, Root RK. Bacterial meningitis. New York: Churchill Livingstone, 1985.

Bacteroides et abcès 16

Francis P. Tally

L'écoulement dans les tissus profonds, du contenu riche en germes de l'intestin ou de l'oropharynx, est souvent à l'origine d'infections. C'est le cas de la péritonite due à une rupture de l'appendice, ou bien de l'abcès pulmonaire provoqué par l'aspiration de bactéries de l'oropharynx. Il est habituellement possible d'isoler de ces sites de nombreuses associations de bactéries. Ces infections sont à l'opposé du concept « un germe - une maladie » car elles sont en général polymicrobiennes.

Les bactéries impliquées comportent des anaérobies strictes et des anaérobies facultatives (Enterobactéries), qui interagissent probablement dans des voies métaboliques complexes. Nous insisterons, dans ce chapitre, sur l'un des genres les plus fréquemment rencontrés, *Bacteroides*. Ces anaérobies stricts, Gram négatif sont des membres communs de la flore orale ou intestinale normale. Cependant, le principal pathogène du genre, *B. fragilis*, possède certaines caractéristiques particulières comme la présence d'une capsule anti-phagocytaire; d'autres propriétés sont encore à l'étude.

PORTRAIT HISTORIQUE

Le célèbre magicien Houdini est mort d'une péritonite. Houdini était connu pour ses exploits consistant à s'échapper de containers immergés dans l'eau, alors qu'il était enchaîné. Il possédait une force physique étonnante, et pouvait contrôler de nombreux muscles, y compris, certains muscles qui ne sont pas habituellement sous le contrôle de la volonté. Sa popularité fut à l'origine de sa mort. Il reçut un coup inattendu porté au niveau de l'abdomen, par un spectateur qui voulait tester sa musculature légendaire. Le magicien eut une rupture du gros intestin et mourut quelques jours plus tard.

De nos jours, Houdini aurait sûrement survécu grâce aux antibiotiques. Considérons à présent un cas plus récent, assez similaire, une perforation de l'appendice.

CAS CLINIQUE

Ms A., 18 ans, élève au collège, est admise à l'hôpital pour douleur diffuse de l'abdomen, diarrhée, et nausées sans vomissements. Sa douleur est localisée du côté droit de l'abdomen. L'examen physique révèle un point de défense au niveau du quadrant inférieur de l'abdomen, principalement au-dessus du point de McBurney. On lui prescrit une céphalosporine et on l'emmène dans la salle d'opération où son

appendice rompu est enlevé. Les cultures de la cavité péritonéale aux alentours de l'appendice donnent un mélange de bactéries, typiques de celles que l'on trouve dans les selles. Deux jours après l'opération, la température monte à 38.6°C. Les hémocultures prélevées avant l'opération poussent à E. coli.

L'état de Ms A s'améliore après l'opération et elle suit un traitement de 7 jours de céphalosporines. Comme elle n'a aucun symptôme et que les hémocultures sont négatives, l'antibiotique est arrêté. Cependant 36 heures plus tard, sa température monte à 38.8°C et elle ressent une douleur diffuse au-dessus du site de l'appendicectomie. Un scanner de l'abdomen révèle un abcès rétropéritonéal. Les cultures obtenues après drainage de l'abcès révèlent la présence de B. fragilis. *On lui donne un autre traitement antibiotique (cette fois-ci, une association Gentamycine-Clindamycine pour couvrir respectivement les aérobies Gram négatif et les anaérobies) pendant 8 jours supplémentaires et elle se remet sans autres incidents.*

On peut se poser plusieurs questions devant le cas de Ms. A.:

1. Quelles sont les différences existant entre les deux épisodes de sa maladie, en ce qui concerne la pathogénie et l'espèce de bactérie impliquée?
2. Comment les bactéries anaérobies survivent-elles dans un tissu oxygéné? Pourquoi ont-elles survécu au premier traitement antibiotique?
3. De quelle façon les micro-organismes impliqués, spécialement *B. fragilis* causent-ils des dégâts?
4. Ms. A. était-elle traitée convenablement?

La cavité péritonéale est le site de l'organisme le plus prédisposé à la contamination par un grand nombre de bactéries endogènes. La septicémie intra-abdominale qui en résulte illustre bien ce qui survient lorsque des micro-organismes sont introduits en grand nombre, là où ils ne devraient pas se trouver. La dispersion de quelques millilitres de contenu intestinal dans la cavité péritonéale délivre plusieurs milliards de bactéries au niveau d'un site habituellement stérile. Si on ne la traite pas, la péritonite est souvent fatale, comme dans le cas de Houdini. Bien entendu, avant l'ère des antibiotiques, la perforation du colon était une catastrophe médicale. De nos jours, le taux de mortalité est plus bas mais plus significatif, entre 1% et 5%, et le diagnostic et la gestion de ces cas est loin d'être simple. Le choix du bon antibiotique est donc un élément essentiel.

Les infections abdominales entraînent l'apparition de **maladies biphasiques**, comme dans le cas de Ms. A. Elles débutent d'abord par une inflammation aiguë et évoluent en formant des abcès localisés. Ensuite, parmi les centaines d'espèces contenues dans l'inoculum colique, quelques-unes seulement seront plus fréquemment isolées des abcès. *B. fragilis* est retrouvé dans la majorité des cas et constitue le germe anaérobie le plus souvent associé à la formation d'abcès. Il est généralement accompagné d'autres bactéries.

La cause la plus fréquente d'infections intra-abdominales est la rupture de l'appendice ou de diverticules (excroissances anormales du colon) infectés. Aux U.S.A., on a estimé qu'il y avait 250.000 cas d'appendicite et quelques 350.000 cas de diverticulite. Parmi ces infections, 15% sont perforées et conduisent à une péritonite; beaucoup produisent des abcès comme complication tardive. La prévalence des diverticules augmente avec l'âge, et ils sont par ailleurs, de plus en plus impliqués dans les infections intra-abdominales.

LES *BACTEROIDES* ET LES AUTRES BACTÉRIES ANAÉROBIES STRICTES - INTRODUCTION

Les *Bacteroides* sont des bacilles Gram négatif anaérobies obligatoires, présents en grosse quantité dans le gros intestin de l'homme et des autres vertébrés. Ils sont au nombre de 10^{11} ou plus par gramme de fécès et sont les germes dominants, avec les streptocoques anaérobies. Le genre *Bacteroides* comporte plusieurs espèces (Tableau 16.1), dont les plus importantes sont *B. fragilis* et *B. thétaiotamicron* . Parmi les *Bacteroides*, *B. fragilis* est une espèce mineure, habituellement présente à la concentration de 10^8 ou 10^9 bactéries par gramme de fécès. Les raisons pour lesquelles ces espèces deviennent dominantes au niveau des tissus profonds seront discutées plus loin. Il existe d'autres espèces du genre qui sont impliquées dans les infections humaines dont *B. melaninogenicus*, appelé ainsi car il produit des colonies pigmentées en noir sur gélose au sang. Ce germe est souvent retrouvé dans la cavité orale comme membre de la flore gingivale et a été impliqué dans les périodontites. Bien qu'on le retrouve aussi dans d'autres sites, il est plus souvent associé à des infections d'origine orale, comme la pneumonie d'aspiration (Chapitre 56) ou à des infections graves faisant suite à des morsures humaines. Certains *Bacteroides* sont associés à des infections de la cavité péritonéale ayant pour origine le vagin. Le Tableau 16.1. montre les principales bactéries anaérobies strictes d'intérêt médical, excepté les *Clostridium*, qui sont décrits au Chapitre 21.

Les *Bacteroides* ne sont pas tués par exposition courte à l'oxygène, bien qu'ils ne poussent pas en sa présence. *B. fragilis* fait partie des espèces les plus résistantes à l'oxygène dans le genre *Bacteroides*. En effet, il possède une **superoxyde dismutase** qui détoxifie les radicaux oxygène, et une catalase, qui détruit le péroxyde d'hydrogène. Les *Bacteroides* obtiennent de l'énergie par fermentation des sucres. Ils peuvent utiliser des polysaccharides complexes tels que des mucines présentes dans le colon, ce qui explique pourquoi ils sont présents en si grand nombre dans les fécès.

La membrane externe de *B. fragilis* contient un lipopolysaccharide qui diffère de l'endotoxine des Entérobactéries par son absence de toxicité. Cette caractéristique n'est pas typique de ce groupe de germes. Par exemple, le **lipopolysaccharide** de *Fusobacterium necrophorum*, autre bacille Gram négatif anaérobie strict que l'on retrouve fréquemment au niveau de la cavité buccale, possède les propriétés d'une endotoxine. *B. fragilis* est protégé de la phagocytose par une **capsule** polysaccharidique qui serait impliquée dans l'attachement aux cellules mésothéliales et dans la formation des abcès. Ces germes produisent beaucoup d'enzymes périplasmiques, telles que des **lipases**, des protéases, et une

Tableau 16.1. Principales bactéries anaérobies non productrices de spores ayant un intérêt médical

Groupe	Genre	Espèces types	Maladie type
Bacilles Gram négatif			
	Bacteroides (groupe *fragilis*)	*fragilis, thetaiotamicron*	Infections intra-abdominales
	Bacteroides (groupe pigmenté)	*melaninogenicus, gingivalis*	Infections orales, dentaires, pleuropulmonaires
	Bacteroides	*bivius*	Infections pelviennes
	Fusobacterium	*nucleatum, necrophorum*	Infections orales, dentaires, pleuropulmonaires
Bacilles Gram positif			
	Actinomyces	*israelii*	Actinomycoses buccales
	Propionobacterium	*acnes*	Infections des appareils prosthétiques
Cocci Gram positif			
	Peptostreptococcus	*magnus, asaccharolyticus, anaerobius*	Infections intra-abdominales, infections des tissus mous, de l'os et des articulations

neuraminidase. Leur rôle dans la pathogénie n'a pas encore été bien documenté. *B. fragilis* a probablement de multiples facteurs de virulence, comme c'est le cas pour les staphylocoques, les streptocoques, les *Pseudomonas*, et d'autres pathogènes multifactoriels.

PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION, ET MULTIPLICATION

Une rupture de la paroi du colon peut survenir à la suite d'un traumatisme violent, d'une rupture de l'intestin, d'une blessure ou d'une chirurgie abdominale. Dans le cas de Houdini, un coup brusque à littéralement provoqué l'explosion du colon. En ce qui concerne Ms. A., l'obstruction provoquée par l'écoulement venant de l'appendice a entraîné une inflammation, puis une perforation. Quel que soit le mécanisme, le nombre de germes contaminant la cavité péritonéale est énorme. Malgré cela, les phagocytes peuvent être mobilisés rapidement et en quantité, au niveau du site infecté, et se débarrasser de nombreuses bactéries. La dose minimale infectante entraînant une maladie chez l'homme est probablement très élevée (plusieurs millilitres de contenu intestinal) comme on peut en juger d'après des expériences menées chez l'animal.

Les germes qui pénètrent dans la cavité péritonéale se retrouvent dans une phase liquide, ce qui pourrait en principe favoriser leur dissémination dans toute la cavité. Cependant, les anses intestinales les répartissent dans les zones d'inflammation et servent à circonscrire l'infection. Les abcès qui éventuellement se développent au bout d'un certain temps, sont en général bien localisés. Le drainage lymphatique et les effets de la gravité jouent également un rôle dans la localisation des abcès. C'est la raison pour laquelle les abcès de Ms. A. ont été trouvés au niveau rétropéritonéal même si la diffusion bactérienne originale était localisée au niveau de son appendice.

Etant donné la diversité de l'inoculum bactérien, un grand nombre de bactéries peut être incriminé dans l'infection. Le liquide péritonéal, qui n'a pas de propriétés anti-bactériennes permet la croissance de nombreuses bactéries intestinales. La première ligne de défense est probablement la mobilisation rapide des phagocytes. Les bactéries qui parviennent à survivre et à pousser doivent être très résistantes à la phagocytose. En fait, beaucoup d'entre elles sont capsulées d'où la prédominance de *B. fragilis*, qui a la plus grosse capsule dans le genre *Bacteroides*

Au moment où le contenu du colon se répand, la cavité péritonéale est bien oxygénée et les anaérobies qui sont hautement sensibles à l'oxygène sont tuées. Les premiers germes qui deviennent dominants sont les anaérobies facultatives, notamment *Escherichia coli*. Cependant, de nombreuses bactéries anaérobies strictes moins sensibles à l'oxygène survivent, et peuvent être isolées du liquide et de la surface des cellules mésothéliales. Pour finir, le site d'infection devient de plus en plus anaérobie, d'une part parce que les bactéries anaérobies facultatives métabolisent l'oxygène qui est présent, d'autre part parce que le site devient de moins en moins vascularisé. Les bactéries anaérobies strictes qui ont survécu peuvent donc se remettre à croître. Les études chez l'animal démontrent clairement la synergie entre les différents germes contribuant à la formation de l'abcès. L'inoculation d'une seule espèce de bactéries intestinales entraîne rarement une infection, alors qu'une infection provoquée par un mélange de bactéries anaérobies facultatives et de bactéries anaérobies strictes produit une inflammation aiguë et la formation d'abcès.

Dans les abcès péritonéaux, *B. fragilis*, germe dominant, est souvent accompagné non seulement par des bactéries anaérobies facultatives mais aussi par d'autres bactéries anaérobies strictes, tels que des *Clostridium* ou des streptocoques anaérobies (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*).

LES DOMMAGES

Si les défenses péritonéales sont incapables d'éradiquer le contenu intestinal qui s'est répandu, il se développe un abcès. Les zones d'inflammation deviennent délimitées et s'entourent d'une capsule épaisse, fibreuse, contenant du collagène. A l'intérieur, on trouve des leucocytes vivants et morts, des bactéries, et des débris cellulaires. Ces abcès ressemblent à ceux causés par les staphylocoques (Chapitre 11).

Les abcès intra-abdominaux peuvent s'étendre à d'autres sites avoisinants, et provoquer une nécrose du tissu adjacent. De plus, ce sont des réservoirs à partir desquels les germes peuvent pénétrer dans le sang. La bactériémie qui en résulte peut provoquer un choc septique ou des infections métastatiques à distance. Les raisons du choc ne sont pas connues, mais ce n'est pas forcément le LPS de ces germes qui est en cause, puisqu'il n'est pas toxique. Grâce à une antibiothérapie efficace, Ms. A. a pu guérir de sa bactériémie.

AUTRES INFECTIONS À *BACTEROIDES*

Outre *B. fragilis*, d'autres espèces de ce genre sont aussi retrouvées dans les abcès du tractus génital de la femme, dont l'origine habituelle est une contamination par la flore vaginale. Les germes montent à travers le col, l'utérus, les trompes de Fallope pour arriver dans les environs des ovaires. L'infection qui en résulte est appelée **maladie inflammatoire pelvienne (PID)**. Le facteur prédisposant à ce type d'infection est la présence d'un tissu cicatriciel au niveau des trompes de Fallope, qui se forme à la suite d'une infection à *Chlamydiae* ou à gonocoques (Chapitre 14). Il se produit, en effet un affaiblissement de l'efficacité des cils localisés au niveau des cellules épithéliales des trompes de Fallope. Les abcès des trompes ou des ovaires qui peuvent compliquer l'inflammation pelvienne, conduisent souvent à la stérilité. L'agent le plus commun de la maladie n'est pas *B. fragilis*, mais *B.bivius*, hôte fréquent du vagin de la femme.

DIAGNOSTIC

Le traitement efficace des infections bactériennes mixtes nécessite l'identification de l'espèce impliquée et la détermination de sa sensibilité vis-à-vis des antibiotiques. Des techniques spéciales sont nécessaires pour cultiver les espèces du genre *Bacteroides* et les autres anaérobies. Elles sont en général basées sur une exposition limitée du germe à l'oxygène car même les souches tolérantes à l'oxygène peuvent être tuées. Les prélèvements doivent être protégés de l'air par l'utilisation de milieux de transport spéciaux et doivent être transportés au laboratoire immédiatement. La méthode la plus pratique pour manipuler et cultiver des échantillons cliniques est d'utiliser une chambre spéciale où l'atmosphère peut être rendue anaérobie en y introduisant un mélange de gaz inertes (Fig. 16.11). Cet appareil coûte très cher et peu de laboratoires en sont équipés. On peut également cultiver les anaérobies dans des jarres plus petites mais moins pratiques.

TRAITEMENT

Les infections purulentes localisées, telles que les abcès, requièrent généralement un double traitement; c'est-à-dire, le drainage du contenu et l'administration d'antibiotiques. Par ailleurs, le défaut anatomique qui permet au contenu intestinal de se répandre doit être corrigé. Ainsi, une approche à la fois médicale et chirurgicale est-elle souvent nécessaire dans le cas des infections intra-abdominales.



Figure 16.1. Chambre anaérobie utilisée pour la culture des bactéries anaérobies strictes. On utilise ce genre d'appareil pour de grandes séries et pour la recherche. Remarquez que la partie sur la droite de la chambre, servant à introduire et retirer du matériel, possède deux portes (non visibles), et peut être indépendemment vidée de son oxygène.

Tableau 16.2. Traitement anti-microbien des péritonites expérimentales[a]

Traitement	Mortalité aiguë (%)	Formation d'abcès chez les survivants (%)
Non traitées	37	100
Gentamycine seule	4	98
Clindamycine seule	35	5
Gentamycine et clindamycine	7	6

[a] Une capsule de gélatine contenant des selles fraiches de rat est placée dans la cavité péritonéale de rats normaux. Les antibiotiques sont administrés en même temps.

Auparavant, le traitement antibactérien était difficile à mettre en oeuvre. En effet, *B. fragilis* est résistant à de nombreux antibiotiques courants. Heureusement, on dispose maintenant d'un certain nombre d'antibiotiques qui ont une excellente activité vis-à-vis de ce germe: imipénème, clindamycine, métronidazole, carbapénème, et inhibiteurs des β-lactamases associés à des pénicillines à large spectre. Il faut garder en mémoire, cependant que la cible de ces infections est rarement constituée par une seule espèce bactérienne mais par une flore mixte avec des sensibilités aux antibiotiques différentes. C'est pour cela que l'on utilise souvent un mélange d'antibiotiques ou un antibiotique efficace contre les aérobies et les anaérobies. Cette nécessité d'utiliser une association d'antibiotiques ou un antibiotique à large spectre est décrite au Tableau 16.2. On voit que la mortalité et la formation des abcès sont significativement diminuées dans ce cas. La gentamycine réduit la mortalité due aux aérobies (*E. coli*), et la clindamycine prévient la formation des abcès par *B. fragilis*. Dans le cas de Ms. A., il est probable que les céphalosporines administrées en première intention étaient efficaces contre *E. coli* mais pas contre *B. fragilis*. Le deuxième traitement était plus approprié, avec en plus de la clindamycine, antibiotique efficace contre *B. fragilis*.

Bacteroides possède un système génétique sophistiqué qui lui permet de transférer les gènes de résistance aux antibiotiques. Des plasmides et des transposons peuvent être transferés entre *B. fragilis* et *E. coli*; bien que les gènes de *B. fragilis* ne soient pas exprimés de façon efficace chez *E. coli* et vice-versa,

ce transfert peut jouer un rôle important dans l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques. En effet, ces résistances sont devenues un problème majeur dans le traitement des infections à *B. fragilis*.

CONCLUSION

B. fragilis est un pathogène qui colonise le gros intestin de l'homme. Il possède des facteurs de virulence qui lui permettent de passer d'une représentation faible dans la flore intestinale normale à une position dominante dans les tissus stériles. Le rôle précis de ces facteurs de virulence n'est pas encore élucidé. De nombreuses questions restent en suspens. La capsule seule est-elle capable de résister à la phagocytose? Les diverses enzymes sécrétées par les germes participent-elles aux dégâts? De quelle façon? Quel est le rôle de la capsule? Le développement de techniques permettant la manipulation des gènes correspondants ainsi que la construction de mutants fiables, nous aideront peut-être à répondre à certaines de ces questions. D'autre part, des modèles animaux appropriés seraient également d'une grande utilité pour tester ces facteurs de virulence.

Bien que les infections causées par *B. fragilis* soient curables, les germes associés peuvent entraîner un échec thérapeutique. Malheureusement, il n'existe à l'heure actuelle, aucun moyen de prévenir ces infections.

Questions d'evaluation

1. Quelles sont les principales infections causées par *B. fragilis*? Quelle est leur gravité? Pourquoi n'a-t-on pas impliqué *Bacteroides* dans ces infections, jusqu'à très récemment?

2. Qu'est-ce-que les *Bacteroides*? Décrire leurs principales propriétés structurales, physiologiques, et écologiques.

3. Exposer de manière succinte la physio-pathologie des infections à *B. fragilis*?

4. Quels sont les principaux problèmes thérapeutiques et diagnostiques que posent ces infections?

LECTURES CONSEILLÉES

Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. New York: Academic Press, 1977.

Gorbach SL, Bartlett JG. Anaerobicinfections. N Engl J Med 1974; 290:1177, 1184; 290:1237-1354; 290:1289-1294.

Tally FP, Ho JL. Management of patients with intraabdominal infection due to colonic perforation. In: Current clinical topics in infectious diseases. New York: McGraw-Hill, 1987.

Les entérobactéries: diarrhées "sécrétoires" (aqueuses)

17

Gerald T. Keusch

La **diarrhée** se caractérise par l'émission fréquente de selles liquides. C'est une maladie habituellement sans gravité. Cependant, dans les pays en voie de développement, c'est l'une des causes principales de mortalité infantile; elle tue, en effet plus de 5 millions d'enfants chaque année. De plus, elle joue un rôle important dans la malnutrition et dans les retards de développement physique et mental. C'est pour ces raisons que l'OMS a choisi les diarrhées comme un de ses programmes majeurs de santé.

La diarrhée est l'une des manifestations cliniques des infections intestinales et se traduit par une **perte**, parfois importante, **d'électrolytes et d'eau** comme dans le choléra; la «diarrhée du voyageur» en est une forme atténuée chez l'adulte. Les diarrhées sanglantes et la dysenterie sont provoquées par l'**invasion de la muqueuse intestinale** par certains germes, ce qui entraîne une inflammation et des dégâts tissulaires locaux. Nous aborderons ce dernier type de diarrhées dans le Chapitre 18.

Les diarrhées aqueuses sont provoquées par des germes capables de coloniser le tractus digestif. Dans tous les cas, ces agents doivent surmonter les multiples défenses de l'hôte, au niveau de l'intestin grêle ou du gros intestin. Les pathogènes peuvent aussi sécréter des toxines puissantes agissant sur l'intestin, appelées entérotoxines. Les bactéries impliquées sont nombreuses; ce sont des entérobactéries.

CAS CLINIQUE

Mr D., comptable, âgé de 33 ans, de groupe sanguin O, à jour dans ses vaccinations, est un homme de tempérament nerveux qui est sous antihistaminiques pour son ulcère. Il revient d'un voyage de deux semaines dans un pays d'Amérique du Sud, en compagnie de sa femme, âgée de 29 ans et de leur bébé de 10 mois. Le lendemain, Mr D. a des selles semi-solides, puis rapidement il a une diarrhée profuse. Dans l'heure suivante, il a encore une selle liquide, de couleur blanc-grisâtre. Il vomit plusieurs fois et se met à transpirer légèrement. Peu de temps après, il est repris de diarrhées, il appelle alors son médecin qui lui conseille de se rendre à l'hôpital universitaire et appelle les urgences. Arrivé là-bas, il est examiné: il n'a pas de fièvre, mais il a un rythme cardiaque rapide avec un pouls faible et une tension basse. Mr D. se plaint de crampes musculaires et de vertiges. Le reste de l'examen

est normal et les examens de laboratoire montrent seulement une déshydratation.

Mr D. reçoit 2 litres de liquide en IV puis une solution de réhydratation orale. La coproculture met en évidence du Vibrio cholerae*, souche 01 El Tor, la même souche que celle retrouvée dans une épidémie en cours en Amérique latine. Le volume de ses selles diminue en 48 heures et le patient sort de l'hôpital en ayant retrouvé sa forme habituelle.*

*Deux semaines plus tard, l'enfant D. arrête de se nourrir, il est ensuite pris de diarrhées et sa température monte à 38°C. Il émet des selles liquides, de couleur marron. Le pédiatre l'examine: il est légèrement déshydraté, avec une perte d'eau estimée à 7% de son poids; il est hospitalisé. L'examen microcopique des selles ne montre la présence ni de leucocytes ni d'hématies. Durant les 2 jours suivants, le bébé D. est réhydraté oralement avec une solution vendue dans le commerce, à base de sels et de sucre. Sa fièvre ne tarde pas à baisser, son appétit revient, bien que la diarrhée persiste. Le premier résultat de l'examen de selles mentionne «flore fécale normale»; cependant, deux jours plus tard, le laboratoire identifie une souche entéropathogène d'*Escherichia coli *0111:H4. Le bébé D. sort de l'hôpital 4 jours plus tard, dans un état de santé nettement amélioré mais avec une diarrhée légère qui persiste quelques jours encore. Il a perdu environ 500 g., mais , un mois plus tard il a récupéré son poids nomal.*

On peut se poser les questions suivantes:

1. Toutes les entérobactéries sont-elles capables de provoquer une maladie ? Certaines d'entre elles sont-elles plus pathogènes que les autres?
2. D'où viennent ces bactéries?
3. Quels sont les principaux types d'infections intestinales causées par les entérobactéries? Pourquoi ces germes provoquent-ils des symptômes d'intensité variable d'un individu à l'autre?
4. Quels sont les facteurs de virulence impliqués dans la colonisation? Quels sont les facteurs responsables des symptômes?
5. Quel est le traitement des différentes infections intestinales?
6. Y-a-t-il un moyen de prévenir ces maladies?

Mr D. et son fils ont été atteints de diarrhées d'origine différente. Celle de Mr D., causée par *V. cholerae*, avait un lien évident avec leur voyage. Les diarrhées aqueuses résultent de la rencontre avec des bactéries, des virus, ou des protozoaires normalement absents de l'environnement habituel du patient. Les bactéries le plus souvent mises en cause aux U.S.A. (NdT - et dans les pays à haut niveau socio-économique) sont certaines souches d'*E. coli* présentes dans la nourriture ou l'eau contaminées par les excréments humains ou éventuellement animaux. Ces souches peuvent circuler dans la population, mais la majorité des individus (surtout les adultes) resteront asymptomatiques, sans doute à cause de l'immunité qu'ils ont acquise au cours d'expositions antérieures. Aux U.S.A., on trouve d'autres agents responsables de diarrhées aqueuses, ce sont des virus (rotavirus, coronavirus, calicivirus) ou des protozoaires (*Giardia*, *Cryptosporidium*).

Des bactéries pathogènes sont isolées chez environ un tiers de ces patients, et bien que l'on retrouve *V. cholerae* ou d'autres pathogènes, c'est *E. coli* qui est le germe le plus fréquent; ces souches ne sont pas différentes des souches isolées chez les personnes en bonne santé. Jusqu'à 40% des jeunes patients souffrent d'infections à rotavirus (Chapitre 36) et beaucoup sont infectés par des protozoaires (*Giardia*, *Cryptosporidium*) (Chapitre 51).

L'éventail des maladies diarrhéiques est très large; le jour où le bébé D. a été admis à l'hôpital, plus de 200 personnes arrivaient au dispensaire du Centre International de Recherche sur les Maladies Diarrhéiques à Dhaka, au Bangla-

desh. C'est ce qui se passe tous les jours dans cette ville. Toutes ces personnes sont atteintes de diarrhée, la plupart d'entre elles ont moins de 10 ans. Environ une personne sur dix est hospitalisée car elle perd tellement d'eau que, si on ne la traite pas, elle risque de se déshydrater dans les 24 heures. Certains sont déjà en état de choc car les pertes en eau sont supérieures à 10% de leur poids et ils vont mourir à moins qu'on ne les réhydrate immédiatement. En outre, les personnes déshydratées au même degré que le bébé D., sont réhydratées par voie orale, et au lieu d'être admises à l'hôpital, sont renvoyées chez elles a cause du manque de lits disponibles. L'état de certains de ces bébés va peut-être s'aggraver et ils risquent de mourir.

Le choléra est l'exemple type des diarrhées sécrétoires. Il a été endémique dans le sous-continent indien pendant des siècles, mais depuis le début du 19ème siècle, il s'est étendu sous-forme de pandémie dans le monde entier. Dans les années 1850, un millier de personnes mouraient chaque jour de choléra, à Londres, New-York, et Philadelphie. Dans les années 1970, il n'y a pas eu de morts lorsque le choléra a atteint l'Europe, au cours de la pandémie actuelle (la 7ème). Le choléra endémique a disparu depuis longtemps des pays développés, à l'exception d'un petit foyer endémique le long de la côte du Golf des U.S.A. Au contraire, il est maintenant devenu endémique en Afrique et sera sans doute encore endémique pendant plusieurs décennies en Amérique latine. Dans ces régions endémiques, le choléra est d'abord une maladie touchant les enfants, surtout ceux de moins de 10 ans, l'immunité se développant au fur-et -à mesure des expositions; la plupart des adultes sont donc protégés. Par contre, au cours de la diffusion d'une épidémie dans des régions préalablement non touchées par le choléra, toutes les tranches d'âge sont touchées, ce qui constitue une différence par rapport aux endémies.

LES AGENTS RESPONSABLES - INTRODUCTION

La plupart des bactéries responsables de diarrhées appartiennent à une grande famille de bactéries Gram négatif, les **Enterobacteriaceae**, et certaines appartiennent aux **Vibrionaceae**. Les entérobactéries comprennent des bactéries de la flore normale du colon ainsi que quelques bactéries plus pathogènes. Malgré leur nom, elles peuvent aussi être responsables de maladies atteignant d'autres systèmes de l'organisme comme les tractus urinaire et respiratoire; elles peuvent en outre provoquer des septicémies et des méningites. Les entérobactéries contiennent un grand nombre d'espèces qui se différencient par leurs caractères sérologiques et métaboliques (Tableau 17.1). La famille des Vibrionaceae est constituée de nombreux vibrions non pathogènes, mais elle contient aussi le germe responsable du choléra, *V. cholerae*. Dans le cas clinique familial présenté au début du chapitre, le père a eu un choléra prouvé, contracté probablement en Amérique du Sud, alors que son fils a eu une diarrhée due à un sérotype d'*E. coli* entéropathogène (EPEC) qu'il a pu attraper aussi bien aux U.S.A. qu'en Amérique Latine.

E. coli est la bactérie anaérobie facultative la plus abondante dans les selles normales de l'homme, et elle est présente à la concentration de 10^7 à 10^8 bactéries/g. Dans le colon, les bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides*) sont au moins 100 fois plus nombreuses que les bactéries anaérobies facultatives. Les souches d'*E. coli* causent rarement des maladies; certaines souches humaines ont été cultivées au laboratoire pendant si longtemps qu'elles ont perdu la capacité de coloniser l'homme. C'est le cas de la souche K12 qui occupe une place centrale en biologie moléculaire et qui est la souche la mieux connue de toutes les formes de vie cellulaires.

Malheureusement, lorsqu'il s'agit de définir les maladies causées par les entérobactéries, les choses ne sont pas si simples. Si *E. coli* ou d'autres espèces d'entérobactéries n'étaient responsables que d'un type de diarrhée, on pourrait

Tableau 17.1. Principaux genres d'Enterobacteriaceae et de Vibrionaceae

Genre	Principaux réservoirs[a]	Principales maladies
Escherichia	Gros intestin des vertébrés	Diarrhée, dysenterie, infections du tractus urinaire Méningites chez l'enfant
Shigella	?	Dysenterie
Salmonella	Système gastro-intestinal des animaux, de l'homme	Diarrhée, sépticémie, fièvres entériques (dont la fièvre typhoïde), infections locales
Proteus	? Gros intestin des vertébrés, ? eau, ? sol	Infections du tractus urinaire
Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter	? Gros intestin des vertébrés, eau, égoûts	Pneumonie, septicémie, patients immunodéprimés
Autres		
Yersinia	Rongeurs, porcs, eau	Peste, dysenterie, lymphadénite
Campylobacter	Système gastro-intestinal des animaux, eau	Diarrhée, septicémie

[a]? désigne une incertitude

poser un diagnostic par simple examen clinique. Cependant, **différentes souches d'*E. coli* peuvent être à l'origine de maladies différentes**. Pour rendre les choses plus compliquées, des germes différents peuvent provoquer les mêmes signes cliniques. Ainsi, la diarrhée aqueuse provoquée par *E. coli* ressemble à celle que l'on voit dans les cas peu graves de choléra; d'autres souches d'*E. coli* sont responsables d'une dysenterie fébrile qui rappelle celle des shigelles, l'agent classique de la dysenterie bacillaire, alors que certaines espèces de shigelles peuvent donner des diarrhées aqueuses identiques à celles provoquées par *E. coli*.

Toutes les souches d'*E. coli* partagent les mêmes caractéristiques taxonomiques de base, spécifiques de l'espèce, même si elles ont parfois des facteurs de virulence différents. A moins de rechercher ces facteurs, il est impossible, dans un laboratoire de routine, de faire la distinction entre les souches pathogènes d'*E. coli*, ou entre une souche pathogène et une souche non pathogène. Bien entendu, dans le cas du bébé D., le laboratoire a recherché et trouvé un seul type d'*E. coli* responsable de diarrhées, il s'agissait d'une souche d'*E. coli* entéropathogène ou EPEC (cf. ci-dessous).

Il existe une façon classique de différencier les souches les unes des autres, c'est de déterminer leurs caractéristiques antigéniques. Il existe environ 170 types sérologiques différents **d'antigène O**. De plus, les souches mobiles possèdent différentes sortes d'**antigène H**, la protéine flagellaire. Certaines souches d'*E. coli* ont aussi un antigène capsulaire polysaccharidique appelé **antigène K**. Les différentes variétés de ces antigènes permettent de classer les souches d'*E. coli*. Ce typage sérologique est particulièrement utile quand il s'agit des salmonelles, qui comportent à peu près 2000 sérotypes. La signification pratique de ces différences sérologiques est montrée dans le Tableau 17.2. Cependant, la spécificité sérologique n'est pas liée forcément à une virulence. Le diagnostic pourra, à l'avenir, être basé sur l'identification des gènes de virulence ou des produits de gène dans un isolat, ceci grâce à l'utilisation de sondes d'ADN, de la PCR, ou d'autres méthodes (Chapitre 55).

LA RENCONTRE

Certains pathogènes de l'intestin **sont bien adaptés à l'environnement extérieur** et ils ne provoquent que très rarement des maladies. Le meilleur exemple en est le vibrion cholérique qui vit dans les rivières saumâtres et les

Tableau 17.2. Exemples de sérotypes d'*E. coli* pathogènes

	Symptômes	Epidémiologie	Principaux sérotypes[a]	Nombre de sérotypes
Entéropathogènes (EPEC)	Diarrhée «du voyageur»	Surtout les enfants	O26:H111	Nombreux
Entérotoxinogènes (ETEC)	Diarrhée aqueuse	Dans le monde entier, tous les âges; liée à la nourriture et à l'eau	O6:H-	Un peu plus
Entéroinvasives (EIEC)	Diarrhée sanglante et dysenterie		O29:H-	Beaucoup plus
Entérohémorragiques (EHEC)	Diarrhée sanglante et dysenterie	? zoonose	O157:H7	Aucun ou quelques autres

[a]La lettre O désigne les antigènes «somatiques», qui font partie du lipopolysaccharide bactérien, et le nombre correspond aux différents sérotypes antigéniques. La lettre H désigne les antigènes «flagellaires», et le chiffre, les différents sérotypes antigéniques. Les souches immobiles n'ont pas d'antigène H.

estuaires (ex: dans le Golf du Mexique, le long des frontières du Texas et de la Louisiane). Le vibrion cholérique est un pathogène de l'homme et il n'infecte pas naturellement les animaux. Cependant, son habitat normal est constitué par les eaux côtières saumâtres (et salées); en effet c'est un germe modérément halophile (qui aime le sel). A partir de cet habitat, il peut infecter l'homme ou bien contaminer la nourriture et l'eau et être transmis à l'homme. Aux U.S.A., la transmission est surtout associée à la consommation de poisson cru ou mal cuit, pêché dans les eaux du Golf. Ces poissons peuvent être exportés vers d'autres régions des U.S.A., entraînant des épidémies à distance.

La plupart des pathogènes entériques sont **adaptés à l'hôte** et sont généralement associés au corps de l'homme et/ou de certains animaux. Des souches adaptées strictement à l'animal seraient incapables de causer une maladie chez l'homme. Les pathogènes entériques sont transmis par voie oro-fécale mais il existe de nombreux intermédiaires comme la nourriture, les boissons, les mains, les mouches, les objets inertes et également les rapports sexuels.

Les pathogènes entériques varient considérablement du point de vue de leur spécificité vis-à-vis de l'hôte. Certains d'entre eux infectent un nombre limité d'hôtes différents, alors que d'autres ont un large éventail d'hôtes. Ainsi, certaines souches d'*E. coli* sont spécifiques de l'homme (la plupart d'entre elles sont d'origine humaine), alors que de nombreuses souches de salmonelles sont transmises à l'homme à partir des animaux (**zoonoses**). (Chapitre 69).

Lorsque le nombre de germes infectants est faible, par exemple, inférieur à 10.000, ils peuvent être acquis en portant à la bouche des objets contaminés. Les mouches peuvent aussi transmettre des germes virulents en les véhiculant au niveau de leur pattes ou de leur trompe et en les déposant sur la nourriture où ils se développent.

Le nombre de bactéries nécessaires pour donner une maladie est probablement mieux connu pour les entérobactéries que pour la plupart des autres germes. Des expériences d'infection ont été menées chez des volontaires à qui on a fait boire des solutions tamponnées contenant un nombre connu de bactéries vivantes. Ces études montrent que, dans de nombreux cas, quelques centaines de *Shigella dysenteriae* suffisent pour provoquer une diarrhée. Par contre, il faut 1000 à 10.000 *Shigella flexneri* et plus de 100 millions d'*E. coli* entérotoxinogènes pour contaminer le même nombre de malades. La dose infectante de shigelles étant faible, la transmission pourra se faire de personne à personne, par l'intermédiaire des mains, ou par des objets ou des sous-vêtements souillés. Par contre, la transmission directe des grosses quantités d'*E. coli* nécessaires au développement d'une diarrhée, sera plus difficile (il faut environ une quantité de fécès de la taille d'un pois!). Dans ce cas, il est donc plus probable que la transmission se fasse par l'ingestion de nourriture ou d'eau contaminées dans lesquelles les germes se sont déjà multipliés.

Malgré des critères d'hygiène très stricts, nous sommes néanmoins en contact

permanent avec des bactéries intestinales. La terre pourrait être comparée à un globe recouvert d'un vernis de fécès, la différence entre deux endroits du globe résidant dans l'épaisseur du vernis. Cela signifie que nous ingérons tous les jours des fécès en plus ou moins grande quantité, en fonction de notre âge (qui détermine notre comportement) et de l'état sanitaire de notre environnement. Les pathogènes potentiels sont si nombreux qu'il est étonnant que nous ne soyions pas atteints de diarrhée plus souvent. La connaissance de la pathogénie de ces maladies et des mécanismes de défense spécifiques et non spécifiques de l'hôte nous en donne l'explication.

LA PORTE D'ENTRÉE

Arrivés dans la bouche, les germes entament un voyage long et périlleux le long du tube digestif jusqu'à leur destination finale. Le tractus gastro-intestinal est un tube ouvert bordé de cellules épithéliales différenciées qui maintiennent les bactéries en dehors de l'organisme et les rejettent à l'extérieur par l'anus. Le voyage est périlleux, car les germes doivent faire face aux défenses de l'hôte destinées à les tuer ou à les chasser hors de l'organisme. Ils sont soumis à de grandes variations de pH, avec un pH de moins de 1 dans l'estomac, à un pH de 9 ou plus, près de l'ampoule de Vater où le suc pancréatique entre dans l'intestin. A ce niveau, ces germes se retrouvent mêlés aux 9 litres de liquide qui pénètrent dans l'intestin chaque jour, et qui proviennent en partie de la nourriture et des boissons, mais surtout des sécrétions endogènes. Ils sont enrobés dans le mucus, pris dans des billes de polysaccharides collants, malaxés, pressés et chassés vers l'anus par les mouvements péristaltiques de l'intestin à moins qu'ils ne trouvent un moyen de résister. Au cours de leur voyage, ils sont accostés par des protéines solubles (lysozyme, protéases, et lipases) ainsi que par des sels biliaires, des IgA sécrétoires, des phagocytes et des lymphocytes. Au niveau du gros intestin, partout où ils s'arrêtent, ils vont rencontrer les nombreuses bactéries de la flore normale qui résistent à l'implantation de nouvelles espèces; ceci parce qu'elles ont occupé les premières les sites d'adhésion sur la paroi intestinale, et aussi parce qu'elles sécrètent des substances inhibitrices.

L'efficacité des défenses de l'hôte explique pourquoi la dose infectante de la plupart des pathogènes entériques non invasifs est élevée et pourquoi la maladie ne constitue pas la norme. Certaines conditions, cependant, peuvent fournir un avantage au pathogène. Par exemple, lorsqu'ils arrivent dans l'estomac mélangés à de la nourriture, les germes sont protégés de l'acidité de l'estomac, et leur dose infectante est abaissée considérablement. Certains patients ont une acidité gastrique et une capacité de sécrétion très diminuée, en raison d'une maladie (anémie pernicieuse), d'une infection par *Helicobacter pylori* par exemple (gastrite), d'une opération chirurgicale comme une résection gastrique, ou encore de la prise de médicaments anti-ulcéreux qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique. Ils sont exposés aux infections par des bactéries sensibles à l'acidité, telles que le vibrion cholérique ou les salmonelles, habituellement détruits par l'acide gastrique.

Ainsi, les individus qui présentent une hypochlorhydrie (opération d'un ulcère ou prise d'anti-histaminiques) sont-ils plus exposés au choléra. Dans le cas clinique étudié, Mr D. est aussi un ulcéreux et il prend des anti-histaminiques. Ces deux facteurs ont dû contribuer à sa maladie. Un inoculum important de germes est généralement nécessaire pour surmonter l'acidité gastrique, et c'est la raison pour laquelle les contacts inter-humains ne sont pas, en général, à l'origine de la transmission du choléra.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Le vibrion cholérique qui a infecté Mr D. a colonisé la partie proximale de l'intestin grêle, alors que la souche d'*E. coli* entéropathogène (EPEC) qui a infecté le bébé D. a colonisé la partie moyenne distale de l'intestin grêle. Aucun des deux germes n'a envahi la muqueuse. Ils ont reconnu chez leur hôte, leur tissu de prédilection, au moyen d'**adhésines** de surface spécifiques de récepteurs présents sur la membrane de la bordure en brosse de l'intestin. Ces adhésines permettent aux germes de se fixer sur l'épithélium intestinal et de ne pas être balayés. Ils subissent peu de compétition au niveau du jéjunum ou de l'iléon car la flore résidente est pauvre ou inexistante. Pour des raisons mal expliquées, les personnes de groupe O, comme Mr D., sont excessivement sensibles au choléra.

L'adhésion n'est pas facilement réalisée car la surface de la bactérie et celle de l'hôte sont toutes deux chargées négativement et devraient normalement se repousser. Cependant, les charges ne sont pas uniformément réparties sur les surfaces et il existe des zones plus ou moins chargées négativement, ce qui permet aux forces d'attraction électrostatiques d'agir, aidées par des forces d'attraction plus faibles, telles que les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals, et les interactions hydrophobes. Lorsque l'adhésion se fait par l'intermédiaire d'appendices longs et fins, l'attachement est plus solide que par l'apposition de grandes surfaces planes. Les adhésines (ou facteurs de colonisation) sont fréquemment retrouvées sur les **pili** qui sont des structures longues et fines. L'adhésion se produit en général par l'intermédiaire de protéines qui se lient aux sucres présents sur les glycoprotéines ou sur les glycolipides au niveau de l'une des deux cellules qui interagissent, à la façon d'un récepteur et de son ligand (Chapitre 3 et § «Paradigme»).

Paradigme: Adhésion et colonisation

Chez toutes les bactéries entériques étudiées aujourd'hui, on a montré que leur capacité à coloniser la muqueuse du tractus gastro-intestinal, dépend de leur capacité d'**adhésion**. Cette adhésion bactérienne est plus particulièrement due à une interaction spécifique entre certaines molécules de la surface bactérienne (les «**adhésines**») et certaines molécules de la surface de l'hôte (les «**récepteurs**»). Chez les bactéries entériques, les adhésines les plus importantes et le plus souvent retrouvées sont des structures appelées pili (ou fimbriae) (Chapitre 2 et 3). En fait, toutes les bactéries Gram négatif possèdent des «pili communs», qui sont des structures protéiques qui leur permettent de s'attacher aux surfaces muqueuses le long du tractus gastro-intestinal. Ces pili communs ont une affinité particulière pour les molécules contenant du mannose au niveau des membranes muqueuses. Les lipides et les protéines contenant du mannose sont les récepteurs qui permettent l'adhésion bactérienne.

Les souches d'*E. coli* qui donnent la diarrhée du voyageur possèdent **un type de pili supplémentaire** qui accroît l'adhésion aux cellules de l'intestin grêle; de plus, les bactéries sécrètent une toxine qui est responsable des symptômes de la maladie. L'adhésion des bactéries à la surface de la muqueuse, non seulement favorise la colonisation, mais potentialise aussi l'action de la toxine, peut-être en permettant son attachement efficace au niveau des récepteurs situés sur la muqueuse.

Certaines souches d'*E. coli* responsables d'infections urinaires possèdent une forme particulière d'adhésion. Elles ont d'autres pili, appelés «pili P», qui sont spécifiques du tractus urinaire. On les appelle pili P car le **récepteur** est une molécule complexe, contenant du galactose, que l'on retrouve aussi au niveau de l'antigène de groupe sanguin P. Seulement 1% de la population est

antigène P négatif. Ces personnes, n'ayant pas de récepteurs pour les pili P, ne sont pas sensibles à la colonisation par les souches d'*E. coli* portant ces pili, et ne sont pas sensibles aux infections urinaires qui se développent par la voie ascendante. Par contre, ils peuvent faire des infections urinaires lorsque la voie normale d'infection est contournée, par exemple par l'intermédiaire d'un cathéter urinaire à demeure.

L'adhésion bactérienne joue un rôle important dans de nombreuses maladies infectieuses autres que celles dues aux entérobactéries. De fait, toute infection impliquant une muqueuse nécessite une interaction entre une adhésine et un récepteur. Par exemple, les pili sont essentiels aux gonocoques pour infecter les cellules épithéliales du tractus génito-urinaire, car ils facilitent l'adhésion bactérienne et la colonisation. Les streptocoques adhèrent aux muqueuses du pharynx par une interaction entre l'acide lipotéchoïque du streptocoque (l'adhésine) et la fibronectine de la muqueuse (le récepteur). Les patients qui perdent la fibronectine de la muqueuse, à cause d'un stress physique important, ont la partie supérieure du tractus respiratoire qui est colonisée par des bactéries Gram négatif (*E. coli, Klebsiella*, et *Pseudomonas*) plutôt que par la flore normale Gram positif. Ces bactéries se retrouvent ainsi dans un site stratégique pour induire des pneumopathies à Gram négatif au cours d'épisodes de micro-aspiration survenant souvent chez les individus intubés et qui sont dans un état de semi-inconscience. Ces infections posent un réel problème chez les patients hospitalisés qui sont dans un état grave.

LES DOMMAGES

La diarrhée de Mr. D. était due à une exotoxine, la toxine cholérique, qui agit sur les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Une fois qu'il quitte l'estomac, le vibrion cholérique est capable d'utiliser ses facteurs de colonisation, tels que les pili (**TcpA**, ou **pili co-régulés par la toxine**) pour s'établir dans l'intestin grêle proximal. A ce niveau, il élabore des facteurs de virulence solubles tels qu'une hémagglutinine-protéase pour détruire le mucus intestinal (afin de se rapprocher de la surface des cellules épithéliales) et pour favoriser l'attachement. Il libère également sa toxine. Cette dernière est le prototype d'une famille de protéines (a) capables de se lier à un ganglioside (permettant la fixation de la toxine aux cellules) et (b) fonctionnant comme des **enzymes ADP-ribosylantes**. Ces enzymes transfèrent de façon covalente la partie ADP-ribosyl du NAD (nicotine adénine dinucléotide) vers des accepteurs d'électrons; dans le cas du choléra, l'accepteur est un composant régulatoire de l'**adénylate-cyclase**, le Gs qui se lie au GTP. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 9, l'ADP-ribosylation de Gs bloque l'unité catalytique de la cyclase en position «*on*» de sorte que l'ATP est converti en permanence en 3'-5' AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Cette molécule constitue un «second message» intracellulaire, classique dans les systèmes de contrôle cellulaire biologiques; des taux élevés d'AMPc dans les cellules de l'intestin grêle arrêtent l'absorption de sodium par les cellules intestinales et augmentent la sécrétion de chlorures par les cellules des cryptes. Il en résulte une augmentation très nette du NaCl dans la lumière de l'intestin, qui attire l'eau par des forces osmotiques, et conduit à l'excrétion de liquide isotonique sous-forme de diarrhée aqueuse. Dans le cas du choléra, le volume de liquide est si important que le patient est rapidement déshydraté et qu'il peut tomber en état de choc; s'il n'est pas traité rapidement, il peut mourir. Plus personne ne devrait mourir du choléra avec l'existence de solutions isotoniques de réhydratation. Des taux de mortalité dépassant 1% dans les épidémies, sont une preuve d'un manque de ressources et/ou d'une mauvaise gestion du problème par un personnel médical inexpérimenté.

Il est important de noter que les gènes codant pour la toxine du choléra et le gène des pili TcpA **sont régulés de façon coordonnée.** Ils sont donc mis en oeuvre en même temps, ce qui suggère un mécanisme d'activation commun,

aboutissant à la maladie. On a montré qu'un nombre croissant de gènes impliqués dans la virulence sont contrôlés par des pièces maîtresses, souvent appelées **éléments de régulation globale** (cf. § «Paradigme» au Chapitre 20), en réponse à des signaux de l'environnement tels que la température, le calcium, le fer, ou d'autres facteurs. A travers ces signaux, les pathogènes expriment leur présence chez un hôte et déclenchent les gènes de virulence dont ils ont besoin pour survivre. De cette façon, ils ne gaspillent ni l'energie ni les substrats en fabriquant des produits dont ils n'ont pas besoin en dehors de l'hôte. Le déclenchement est extrêmement rapide une fois le signal perçu.

Certaines souches d'*E. coli* produisent l'une des deux **entérotoxines** (ou les deux) que l'on appelle **LT** (thermolabile) et **ST** (thermostable). Elles agissent en transformant l'absorption de liquide dans l'intestin en sécrétion. La toxine LT a une structure similaire à la toxine du choléra et elle active le système de l'adénylate-cyclase-GMP cyclique (Chapitre 9). Ainsi, la diarrhée à *E. coli* entérotoxinogènes (ETEC) ressemble au choléra dans le mode d'action de l'une de ses toxines; mais le choléra est une maladie beaucoup plus grave parce qu'il provoque une sécrétion plus importante de liquide. Cependant, aucune de ces maladies n'endommage la muqueuse intestinale et les selles liquides ne contiennent pas de leucocytes ou d'hématies; il n'y a pas de phénomène inflammatoire au niveau de la paroi intestinale. Les cellules intestinales activées par la toxine LT ou par la toxine du choléra restent dans cet état jusqu'à la mort; les effets de la toxine ST sur l'adénylate-cyclase disparaissent si la toxine est éliminée de la cellule. Des toxines similaires sont décrites chez un certain nombre d'autres pathogènes de l'intestin comme *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, et *Aeromonas*.

Le bébé D. a été infecté par une souche d'EPEC, appartenant à un petit groupe de sérotypes spécifiques d'*E. coli*, mis en évidence, à l'origine, dans des épidémies de diarrhée touchant les crèches et identifiés par leurs antigènes O et H. Durant de nombreuses années, ces sérotypes ont été retrouvés plus souvent chez les personnes asymptomatiques que chez les patients symptomatiques et on se demandait si réellement ils étaient pathogènes, surtout lorsque les épidémies touchant les crèches ont disparu. Ces épidémies étaient-elles dues réellement aux EPEC ou étaient-elles dues à un virus inconnu ou à un autre germe?

Aujourd'hui, on n'a plus aucun doute quant au potentiel pathogène des sérotypes d'EPEC. Bien que ces sérotypes ne jouent pas un rôle direct dans la pathogénie, ils servent toujours de marqueurs pour les souches virulentes munies d'autres gènes contrôlant les caractères de pathogénicité (Tableau 17.3). Ces gènes comportent le gène *eaf*, qui code pour un facteur d'adhésion d'une souche d'EPEC (c'est une protéine de surface, responsable de la capacité du germe à adhérer aux cellules épithéliales suivant une disposition caractéristique en forme de micro-colonie, au niveau de certaines zones de la membrane plasmique). Il existe un deuxième gène *eae*, récemment décrit qui code pour le facteur d'attachement et d'effacement, et qui permet une adhésion forte de la bactérie conduisant au réarrangement du cytosquelette, ce qui détruit les microvillosités formant un pied large et plat (effacement) sous le micro-organisme fixé. Cette destruction de la surface d'absorption contribue significativement à la diarrhée, bien qu'il existe probablement d'autres facteurs qui interviennent également.

Alors qu'il existe des sondes pour ces gènes, et que leur action peut être mise

Tableau 17.3. Déterminants de virulence dans les souches porcines d'*E. coli*

Souches contenant des gènes plasmidiques pour	Colonisation du jéjunum	Animaux ayant la diarrhée
Aucun	Non	0
Les pili K88 seuls	Oui	3/11 (légère)
L'entérotoxine seule	Non	0
Les pili K88 et l'entérotoxine	Oui	12/16 testés

en évidence dans les cultures cellulaires, aucun système n'est utilisé aujourd'hui pour le diagnostic spécifique, et les laboratoires d'analyse continuent à faire ce qu'elles ont fait pendant plus de quarante ans, rechercher les sérotypes d'EPEC et les enregistrer (NdT).

AUTRES INFECTIONS PROVOQUÉES PAR LES VIBRIONS ET PAR *E. COLI*

Le sérogroupe 01 de *V. cholerae*, est la cause la plus fréquente de diarrhées. Il existe d'autres *V. cholerae* pathogènes qui n'appartiennent pas au sérogroupe 01 et qui provoquent des diarrhées; on les appelle souvent NAG ou vibrions non agglutinables car ils n'agglutinent pas les sérums anti-01, mais ils agglutinent bien sûr les sérums spécifiques de leur sérogroupe. Une autre espèce marine différente, *V. parahemolyticus*, donne des diarrhées sanglantes et elle est transmise par ingestion de poissons ou de crustacés crus, surtout au Japon. D'autres espèces de *Vibrio*, telles que *V. vulnificus* ou *alginolyticus*, sont souvent acquises par une blessure ou une coupure au niveau de la peau.

Les souches d'*E. coli*, EPEC ou ETEC, représentent seulement les premières espèces d'*E. coli* responsables de diarrhées qui ont été décrites (Tableau 17.4). La liste est longue: EPEC, ETEC, EIEC, EHEC, EAggEC, et d'autres probablement. Chacune de ces souches possède des traits génétiques identifiables et des caractéristiques épidémiologiques, et provoque des situations distinctes. Les EIEC et les EHEC seront vues dans le chapitre suivant. Les EAggEC auto-agglutinent (forment des aggrégats) dans les cultures tissulaires et sont impliquées dans les diarrhées précoces (chez les enfants de moins de 6 mois), qui persistent durant des semaines avec des conséquences importantes sur le plan nutritionnel.

A l'autre bout du spectre, on trouve les souches d'*E. coli* entéro-invasives ou EIEC. Ces germes sont la cause la plus fréquente d'infections urinaires (Chapitre 59). Beaucoup des souches d'*E. coli* responsables de pyélonéphrites possèdent des pili qui se lient à un glycolipide du tissu rénal. Cela explique en partie le tropisme de ces germes. D'autres souches, qui possèdent un polysaccharide capsulaire appelé antigène D1, sont invasives chez les jeunes enfants et causent des bactériémies et des maladies systémiques, telles que des méningites (Chapitre 58). Dans chaque cas, les facteurs de virulence spécifiques sont importants pour déterminer la nature de la maladie. Une grande partie d'entre eux sont connus; les autres sont en cours d'étude ou restent à découvrir.

Tableau 17.4. Bacilles Gram négatif responsables de diarrhées et de dysenterie

		Dysenterie	
	Diarrhées	Iléite	Colite
Enterobacteriaceae			
E. coli ETEC	+		
E. coli EIEC			+
E. coli EHEC			+
E. coli EPEC		+	
Shigella			+
Salmonella (sauf *typhi*)	+		
Salmonella typhi		+	
Yersinia enterocolytica			+
Vibrionaceae et autres			
Vibrio cholerae	+		
Campylobacter jejuni	+		
Autres vibrions	+		

DIAGNOSTIC

Il a été possible de diagnostiquer un choléra chez Mr. D. car son médecin savait qu'il existait une épidémie de choléra dans le pays qu'il venait de visiter, et parce qu'il a prévenu le laboratoire qui a utilisé des milieux spéciaux pour le diagnostic. Sur les milieux ordinaires, le profil d'utilisation des sucres du vibrion ressemble à celui de germes commensaux et l'identification n'aurait pas été poursuivie. Sur milieux spéciaux, par contre, les colonies de *V. cholerae* ont été facilement identifiées et le diagnostic microbiologique a été confirmé par le CDC (Centers for Disease Control) d'Atlanta en Géorgie, où il a été montré que la souche de vibrion de Mr. D. était génétiquement identique à la souche épidémique et non à la souche endémique retrouvée dans le Golfe du Mexique. L'étude épidémiologique de la souche a permis de montrer qu'il s'agissait d'un cas importé et qu'il ne constituait aucune menace pour la population locale car il n'était pas lié à l'absorption de fruits de mer contaminés capables de provoquer une épidémie.

Voyons maintenant le cas du bébé D. En plus de milieux sélectifs spécifiques de *V. cholerae* (à cause du diagnostic du père), ses selles ont été ensemencées dans différents milieux pour la sélection et la différenciation des pathogènes possibles. L'incubation des cultures en aérobiose a empêché la culture des anaérobies strictes qui constituent la flore dominante de l'intestin. Les milieux ont été choisis pour permettre la croissance des bactéries entériques, mais pas celle des autres bactéries. Ces milieux contiennent des colorants (éosine, bleu de méthylène, comme dans le milieu EMB) ou des sels biliaires, qui inhibent la croissance des bactéries Gram positif. Ces milieux ne sont pas particulièrement riches, et ne permettent pas de faire pousser les bactéries Gram négatif de culture difficile.

Toutes les souches pathogènes d'*E. coli* décrites se ressemblent, que ce soit sur gélose ou à l'examen microscopique. La plupart des bacilles entériques Gram négatif se ressemblent à l'examen au microscope et sur gélose. Ils sont classés sur la base de leurs propriétés biochimiques et de leurs besoins nutritionnels, comme l'utilisation des sucres. Certains pathogènes intestinaux classiques, comme *Salmonella* ou *Shigella*, ne fermentent pas le lactose, et c'est la raison pour laquelle ce sucre est habituellement contenu dans le milieu, avec un indicateur de pH coloré. Les colonies qui fermentent le lactose produisent de l'acide et entraînent un virage de l'indicateur coloré. Les colonies lactose négatif sont repiquées pour identification. Les autres pathogènes ne peuvent être sélectionnés par cette méthode et doivent être recherchés par d'autres techniques.

Avec l'aide de ces milieux sélectifs, il est en général assez simple d'isoler *E. coli*, même à partir de prélèvements contenant de nombreuses bactéries différentes. Ces milieux ainsi que d'autres tests spéciaux permettent au laboratoire de se limiter à l'identification des principales espèces d'entérobactéries (Tableau 17.1). La recherche des sous-groupes sérologiques d'*E. coli* n'est pas possible dans la plupart des laboratoires cliniques, de plus, l'appartenance à un sérotype donné n'est qu'un caractère associé à la virulence mais il n'en est pas la cause. Et les seuls réactifs sérologiques qui sont disponibles sur le marché sont les sérums anti-EPEC.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Le traitement, dans le cas de la famille D., a consisté à restaurer les pertes en eau, à corriger les déséquilibres métaboliques, et à améliorer leur fonction physiologique. Heureusement, les diarrhées aqueuses sont assez limitées dans le temps et s'arrêtent sans traitement antibiotique particulier, dans la mesure où le

patient peut être réhydraté et si l'on fait en sorte qu'il ne tombe pas en état de choc. Pour Mr. D., il a fallu d'abord le réhydrater par perfusion. Pour le bébé D., une solution comportant un mélange de sels et de sucre a suffi, les concentrations étant choisies pour accroître le système de transport physiologique du glucose et du sodium.

Ce traitement simple, s'il était appliqué universellement, pourrait sauver la vie de millions d'enfants chaque jour dans le Tiers-Monde. Malheureusement, il n'est pas facile à mettre en œuvre dans tous les pays et dans tous les foyers. L'expérience nous a montré qu'il se pose des problèmes pratiques pour s'assurer que la solution de sels et de sucre est faite correctement, et que des taux adéquats sont donnés au bon moment. Les moyens d'enseignement de cette méthode sont à l'étude. Le problème n'est pas encore résolu.

Des efforts considérables ont été fait en matière de vaccin. Un double problème se pose: (a) identifier et préparer les antigènes protecteurs; et (b) trouver le moyen de présenter l'antigène de sorte qu'il suscite une réponse immune locale au niveau de l'intestin. Jusqu'ici, des résultats partiels ont été obtenus avec les vaccins vivants administrés par voie orale, constitués de souches atténuées ou génétiquement modifiées. Il est important de noter qu'aucun vaccin contre les bactéries entériques n'est disponible à l'heure actuelle. Les techniques moléculaires sont utilisées pour développer une nouvelle génération de vaccins, ce qui dans un avenir proche, devrait constituer un réel progrès et permettre l'utilisation de préparations antigéniques purifiées.

CONCLUSIONS

La diarrhée n'est pas seulement un état occasionnel gênant. C'est aussi une cause majeure de mort infantile dans les pays en voie de développement. Le traitement symptomatique par réhydratation demande d'importants efforts d'éducation.

Dans tous les cas, les réactions locales de défense du tractus gastro-intestinal doivent être dépassées pour que la maladie survienne. L'efficacité de ces mécanismes de défense est bien démontrée par le fait que, dans les pays développés, les gens meurent rarement d'infections intestinales, bien que l'intestin soit un tube ouvert sur l'extérieur. La maladie survient lorsque la charge de pathogènes de l'environnement et leurs possibilités de transmission sont élevées, et lorsque des facteurs de prédisposition comme la malnutrition, qui diminue les défenses de l'hôte, sont également présents.

Questions d'évaluation

1. Quels sont les principaux mécanismes de défense dirigés contre les micro-organismes dans chaque segment du tractus gastro-intestinal?
2. Quels sont les principaux types de bactéries responsables d'infections intestinales? Comment les distingue-t-on au laboratoire?
3. Quels sont les principaux facteurs de virulence de chaque groupe de pathogènes intestinaux?
4. Quelles sont les maladies provoquées par les différentes souches d'*E.coli*?
5. Quelles sont les différences existant dans le traitement de la diarrhée bactérienne et celui de la dysenterie ?
6. Quels sont les problèmes qu'il faut considérer dans la prévention des infections bactériennes intestinales?

LECTURES CONSEILLÉES

Archer DL, Young FE. Contemporary issues: diseases with a food vector. Clin Microbiol Rev 1988;1:377-398

Ciba Foundation Symposium. Microbial toxin and diarrhoeal diseases. London: Pitman, 1985;no. 112.

Eisenstein BI, Jones GW The spectrum of infections and pathogenic mechanisms of *Escherichia coli*. Adv Intern Med 1988;33:231-252.

Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing Escherichia coli. Clin Microbiol Rev 1989;2:15-38.

Levine MM, Xu JG, Kaper JB, Lior H, Prado V, Tall B, Nataro J, Karch H, Wachsmuth K. A DNA probe to identify enterohemorrhagic *Escherichia coli* of 0157:H7 and other serotypes that cause hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. J Infect Dis 1987;156:175-182.

Middlebrook JL, Dorland RB. Bacterial toxins: cellular mechanisms of action. Microbiol Rev 1984;48:199-221.

Vial PA, Robins-Browne R, Lior H, Prado V, Kaper JB, Nataro JP, Maneval D, Elsayed A, Levine MM. Characterization of enteroadherent-aggregative *Escherichia coli*, a putative agent of diarrheal disease. J Infect Dis 1988;158:70-79.

Les bactéries entériques pathogènes invasives et responsables de lésions tissulaires: diarrhées sanglantes et dysenterie

18

Gerald T. Keusch et Donald M. Thea

INTRODUCTION

Les bactéries responsables de diarrhées aqueuses sont décrites dans le chapitre précédent. Ces micro-organismes colonisent la partie proximale ou distale de l'intestin grêle et induisent l'accumulation de liquide dans la lumière intestinale, soit en affectant la biochimie du transport électrolytique, soit en altérant la structure de la membrane des microvillosités au niveau de laquelle a lieu le transport des ions. Ce chapitre traite d'un autre groupe de pathogènes responsables de **lésions** surtout au niveau du gros intestin, bien que la partie distale de l'intestin grêle puisse être aussi touchée. Ces bactéries peuvent soit envahir la muqueuse, soit la détruire, provoquant des **diarrhées sanglantes** ou une **dysenterie**. Ce dernier syndrome est caractérisé par **l'émission fréquente de selles** (parfois plus de 30/ jour), en général de **faible volume, avec du sang et du pus**, et certains symptômes comme des **crampes** et des **douleurs** causées par l'envie d'aller à la selle (ou ténesme).

La réduction de la mortalité due aux diarrhées aqueuses grâce à l'utilisation extensive de la réhydratation orale, a souligné la mortalité persistente due aux diarrhées invasives et inflammatoires, surtout dans les pays en voie de développement. Ces infections graves, et qui sont quelquefois mortelles, nécessitent fréquemment l'utilisation d'antibiotiques; les résistances aux antibiotiques sont donc préoccupantes. En outre, les traitements antibiotiques constituent un problème particulier dans les pays pauvres où les nouveaux antibiotiques efficaces sont, soit non disponibles, soit trop chers pour la plupart des patients. De plus, les services médicaux, dans ces pays, ont souvent beaucoup de mal à gérer au mieux les complications systémiques associées.

Ce chapitre sera consacré aux shigelles, le prototype d'entérobactéries invasives. Nous étudierons également les salmonelles car, bien qu'elles envahissent aussi la muqueuse de l'intestin, leurs manifestations cliniques sont différentes. Nous verrons aussi les *E. coli* entérohémorragiques qui ne sont pas invasives mais qui sont quand même responsables de diarrhées sanglantes. En ce qui concerne les salmonelles, nous évoquerons *S. typhi*, l'agent de la fièvre typhoïde, qui, comme les salmonelles non typhiques, est acquise par voie orale, envahit l'hôte en pénétrant dans la muqueuse intestinale, et provoque souvent des symptômes intestinaux. Néanmoins, la typhoïde est un syndrome unique proba-

blement mieux caractérisé en tant qu'infection systémique des phagocytes mononucléés, causée d'abord (mais pas exclusivement) par *S. typhi*. Cela illustre comment des différences de propriétés d'un genre à l'autre, peuvent conduire à des variations importantes dans les manifestations cliniques provoquées par les bactéries.

CAS CLINIQUE 1. *SHIGELLA DYSENTERIAE*

V., une petite fille de 22 mois vivant dans un quartier défavorisé d'une ville du Texas située près de la frontière du Mexique, est fébrile, perd l'appétit, et a une diarrhée aqueuse. Le lendemain, la diarrhée a diminué, mais ses parents remarquent du mucus et un peu de sang dans ses selles. La présence de sang dans les selles, leur fréquence d'émission, ainsi que les vomissements du bébé, inquiètent les parents qui conduisent l'enfant aux urgences de l'hôpital, où on lui prend sa température; elle a 40°C. Peu de temps après son arrivée , elle fait une syncope . L'examen clinique montre une enfant en mauvais état général, somnolente, légèrement déshydratée et présentant une hyperactivité intestinale (émission de gaz). Les résultats du laboratoire montrent une leucocytose et une légère augmentation du sodium et du glucose sanguin. L'enfant reçoit des liquides de réhydratation et des antibiotiques. Plusieurs jours plus tard, la coproculture révèle la présence de Shigella flexneri. *L'enfant ne fait plus d'autre syncope et la dysenterie diminue dans les jours qui suivent. Elle a perdu environ 1 kg, et récupère son poids normal au bout d'un mois.*

CAS CLINIQUE 2. LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Ms. J., une étudiante originaire du Sud-Est de l'Asie, retourne chez elle pour un séjour de 3 mois. Vers la fin de son séjour, sa tante a une forte fièvre et de la diarrhée. Trois semaines plus tard, lorsqu'elle retourne aux U.S.A., Ms. J. a des frissons et une fièvre à 38.5°C, avec des maux de tête, des myalgies, et de l'anorexie. La fièvre persiste et augmente progressivement dans les jours qui suivent. Elle est vue au Service de Santé des étudiants, et apparaît fatiguée et confuse. A la palpation, l'abdomen est souple , elle présente une hépatosplénomégalie, sans signes de jaunisse. Malgré une fièvre élevée, le pouls est relativement bas, à 90, et le nombre de leucocytes est de 3000, avec une monocytose modérée.

Les premières hémocultures montrent la présence de S. typhi. *Un traitement à base de timéthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) est entrepris pour une durée de 14 jours. La fièvre diminue progressivement en 5 jours, et la patiente se remet normalement. Cependant, 6 semaines plus tard, tous les symptômes réapparaissent, y compris une fièvre quotidienne maximale à 38.5°C.* S. typhi *est à nouveau isolée des hémocultures, et la souche est encore sensible au Bactrim®. La patiente est à nouveau traitée pendant 2 semaires par le même antibiotique avec succès. Il ne se produit plus de rechutes.*

CAS CLINIQUE 3. DIARRHÉE A *E. COLI* ENTEROHÉMORRAGIQUES

Mr. R., 85 ans, résident d'une maison de retraite, est réveillé par des crampes abdominales importantes, surtout au niveau du quadrant inférieur droit. Dans la matinée, il est pris de diarrhées avec une émission de selles toutes les 15 à 30 minutes, avec d'abord peu de sang visible. Plus tard dans la journée, il émet des selles teintées

de sang. Il a des nausées mais il ne vomit pas. Lorsqu'il est vu le matin suivant par le médecin, il n'a pas de fièvre, et l'examen clinique de l'abdomen ne montre rien de particulier excepté la production importante de gaz.

Mr. R. est hospitalisé car il a un nombre élevé de leucocytes. Il continue à émettre des selles franchement sanglantes, et on lui fait un lavement baryté qui révèle la présence d'un oedème de la branche ascendante et de la branche transversale du colon avec des zones de spasmes. La recherche de salmonelles, shigelles, Campylobacter, *et* Yersinia dans les selles est négative*; cependant, une souche d'*E. coli *ne fermentant pas le sorbitol est mise en évidence et identifiée comme étant une souche de sérotype O157:H7, ce qui est confirmé plus tard par le Laboratoire de Santé Publique de l'Etat. Le patient est soigné par réhydratation parentérale et par des antibiotiques; il se remet progressivement en 7 jours. Lorsqu'il retourne dans sa maison de retraite, ses selles sont débarrassées de la souche d'*E. coli.

On peut se poser les questions suivantes:

1. Quelle est la source de ces pathogènes et comment sont-ils transmis?
2. Comment contournent-ils les défenses de l'hôte et comment pénètrent-ils dans l'organisme?
3. Quels sont les mécanismes qui provoquent une diarrhée sanglante et une dysenterie?
4. Quel est l'efficacité de la réhydratation? celle des antibiotiques?
5. Quelles sont les mesures de contrôle les plus efficaces?
6. L'un des ses patients est-il susceptible de devenir porteur sain?

Pour répondre à ces questions, il faut bien comprendre l'épidémiologie et la physiopathologie des pathogènes invasifs ou responsables de lésions tissulaires; de plus, il faut comprendre les propriétés particulières de *S. typhi* qui lui permettent de provoquer une maladie systémique avec une bactériémie continue et de la fièvre.

Les agents classiques du **syndrome dysentérique** sont les bactéries du genre *Shigella* et le protozoaire *Entamoeba histolytica* (Chapitre 51). Il s'agit de maladies anciennement connues; c'est ainsi que des épidémies de dysenterie, probablement dues à des shigelles, sont décrites dans l'Ancien testament et dans les récits historiques des guerres grecques . Ce n'est pourtant que dans les vingt dernières années que des concepts clairs sur la physiopathologie de ces maladies, ont été développés.

En général, la plupart des bactéries responsables de dysenterie envahissent les cellules épithéliales de l'intestin et créent des lésions intestinales. Cela provoque une réponse inflammatoire leucocytaire dans la lamina propria, avec destruction des cellules épithéliales et libération de médiateurs de l'inflammation; cela peut aussi entraîner des anomalies vasculaires et des lésions des cellules endothéliales à l'origine d'une extravasation sanguine.

Bien qu'il y ait chaque année 30.000 à 40.000 cas de salmonellose déclarés aux U.S.A. (ce qui est probablement une sous-estimation, le nombre réel d'infections étant plutôt de l'ordre de 1 à 2 millions) il n'y a que quelques centaines de cas de fièvre typhoïde, la plupart étant des cas importés, provenant de régions endémiques. C'est une bonne estimation des cas réels et cela représente un changement radical par rapport à la description de la fièvre typhoïde faite dans le Chapitre 1 du livre de médecine d'Osler, qui date de 1897. A cette époque, le nombre de cas estimé était d'un demi million par an aux U.S.A., avec à peu près 40.000 morts par an.

La **diarrhée sanglante** est caractérisée par un plus grand volume de selles ainsi que par la présence visible de sang dans les selles (Tableau 18.1). Elle est associée à l'invasion de la muqueuse intestinale par différents germes: salmonelles non typhiques, *Campylobacter*, ou *Yersinia*. Certains sérotypes d'*E. coli*, tels

Tableau 18.1. Définition des infections intestinales

Diarrhées sécrétoires ou aqueuses
Selles: abondantes, aqueuses, absence de sang et de pus
Invasion des tissus: absente
Site: intestin grêle
Exemples: *V. cholerae*, souches ETEC d'*E. coli*

Dysenterie
Selles: volume peu abondant, présence de pus et de sang
Invasion des tissus: présente
Site: gros intestin
Exemples: shigelles, *Entamoeba histolytica*

Darrhées aqueuses hémorragiques
Selles: abondantes, aqueuses, hémorragiques, présence de pus (quelquefois)
Invasion des tissus: présente
Site: intestin grêle
Exemples: salmonelles, *Campylobacter*, *Yersinia*

Colite hémorragique
Selles: abondantes, aqueuses, hémorragiques, absence de pus
Invasion des tissus: absente
Site: gros intestin
Exemples: souches EHEC d'*E. coli*

que O157:H7, O26:H11, et d'autres, n'envahissent pas les cellules de l'intestin, mais lèsent quand même la muqueuse du colon provoquant une diarrhée sanglante. Cette maladie porte le nom de colite hémorragique; de ce fait, ces souches ont été regroupées sous l'appelation *E. coli* entérohémorragiques ou EHEC.

LES SHIGELLES

Le genre *Shigella* est constitué de quatre espèces, qui sont classées sérologiquement sur la base de leurs antigènes lipopolysaccharidiques (LPS) somatiques: *S. dysenteriae* (groupe A) qui est l'espèce type, *S. flexneri* (groupe B), *S. boydii* (groupe C), et *S. sonnei* (groupe D). Il existe de multiples sérotypes dans le sérogroupe A, B et C, et de nombreux colicinotypes de *S. sonnei*. Cet ordre correspond grossièrement à leur virulence; *S. dysenteriae* type 1 (que l'on rencontre maintenant surtout dans les pays en voie de développement) est responsable de la maladie la plus grave, et *S. sonnei* (la souche la plus isolée aux U.S.A. et dans les pays industrialisés en général) est responsable de la maladie la plus bénigne. Etant donné que ces micro-organismes partagent tous les mêmes propriétés de virulence, y compris les mécanismes de base de l'invasion cellulaire et la diffusion intracellulaire, il doit exister d'autres raisons pour expliquer les différences cliniques observées.

Il est intéressant de noter qu'il y a eu des changements majeurs dans la prévalence des différentes espèces de shigelles au cours du siècle passé. C'est vers la fin des années 1890 que Kiyoshi Shiga (qui a donné son nom au genre), décrit *S. dysenteriae* type 1, au cours d'une épidémie grave de dysenterie mortelle au Japon. Après la seconde guerre mondiale, l'espèce a pratiquement disparu de la surface de la terre. A sa place, *S. flexneri* est apparu comme le pathogène dominant à l'échelle internationale; les épidémies sont devenues plus rares et un spectre plus large de maladies, des plus graves au plus légères, est apparu. *S. flexneri* a été ensuite remplacée par *S.sonnei* dans les pays développés, et la fréquence des dysenteries et des diarrhées sanglantes a nettement diminué. *S. flexneri*, au contraire, est restée la souche la plus représentée dans les pays en voie

de développement, et le problème des diarrhées graves a persisté. En 1969, la mortalité liée aux dysenteries a augmenté considérablement au Guatémala avec la réapparition de souches épidémiques de *S. dysenteriae* type 1. Après l'épidémie d'Amérique Latine, cette espèce est réapparue quelques années plus tard en Afrique et en Asie où elle existe maintenant à l'état endémique.

Récemment, il y a eu une résurgence d'infections sévères à *S. flexneri* aux U.S.A. , surtout parmi les jeunes adultes de sexe masculin, et apparemment en relation avec les pratiques homosexuelles. Des shigelloses persistentes et à répétition sont apparues chez les sujets atteints de SIDA. Pendant ce temps, *S. boydii* est resté largement confiné au sous-continent indien, où il est responsable d'un spectre de maladies intermédiaires entre *S. flexneri* et *S. sonnei*. On ne connaît malheureusement pas les raisons des changements importants survenant dans la prévalence de ce germe.

LA RENCONTRE

Les shigelles sont des bactéries très adaptées à l'hôte, qui provoquent une infection naturelle chez l'homme et occasionnelle chez les autres primates supérieurs. Contrairement aux germes responsables de diarrhées aqueuses, décrits dans le chapitre précédent, l'inoculum nécessaire à l'infection à shigelles est très faible, allant de quelques centaines à quelques milliers de bactéries. Cela facilite la transmission inter-humaine. La voie de transmission la plus fréquente est le contact direct, mais elle n'exclut pas la transmission par la nourriture ou l'eau contaminée par les selles. La transmission de *S. flexneri* par voie sexuelle est une voie de transmission directe nouvellement décrite chez les homosexuels ayant des rapports sexuels anaux. Cela peut expliquer l'augmentation des souches de *S. flexneri* chez les jeunes adultes de sexe masculin aux U.S.A., mais cela n'explique pas pourquoi cette espèce, et non la souche la plus prévalente *S. sonnei*, a été sélectionnée par ce mode de transmission.

Les shigelles semblent résister aux effets destructeurs des acides in vitro et surtout in vivo (il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la sensibilité à ces bactéries chez les patients qui ont une **hypochlorhydrie**). On a montré, récemment, que la résistance des shigelles à l'acidité n'est exprimée que lorsque la croissance des germes ralentit. L'insertion de transposons qui suppriment la résistance à l'acidité se fait au niveau du gène **katF**, qui contrôle la production d'un nouveau facteur sigma ARN polymérase. La protéine katF est également impliquée dans la régulation de gènes pouvant jouer un rôle important dans la réponse de la bactérie au stress. Une hypothèse actuelle suggère que les shigelles, en phase de croissance au moment de leur excrétion dans les selles, vont pouvoir réguler le gène **katF** dans certaines circonstances telles qu'une température basse, un environnement sec, des rayons UV, ou des éléments nutritifs en quantité restreinte; elles vont synthétiser alors les protéines nécessaires à la résistance à l'acidité. Lorsqu'elles seront à nouveau ingérées par l'homme, les bactéries survivantes seront alors capables de résister à l'acidité gastrique. Cette capacité à résister à l'acidité et à atteindre l'intestin grêle contribue certainement à leur pathogénicité.

PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION, ET MULTIPLICATION

Lorsqu'ils quittent l'estomac, les germes se retrouvent dans l'intestin grêle qui est normalement stérile et légèrement alcalin. L'origine des diarrhées liquides dans les shigelloses est restée très discutée. On sait que les shigelles envahissent les cellules épithéliales du colon chez l'homme, s'y multiplient, et diffusent de cellule à cellule. Cela provoque des ulcères de la muqueuse à travers lesquels les érythrocytes et les leucocytes passent pour se retrouver dans les selles et leur

donner leur aspect typique.

L'invasion des cellules intestinales et la survie dans ces cellules est un processus complexe qui implique de multiples gènes situés à la fois sur un plasmide de 120 à 140 MDal et sur le chromosome (Fig. 18.1). L'invasion des shigelles est donc un modèle qui devrait permettre de mieux comprendre les propriétés invasives d'autres entérobactéries. Bien qu'aucune adhésine spécifique n'ait été décrite, il semble que des mécanismes d'adhésion interviennent dans la capacité qu'ont les shigelles (bactéries immobiles) à approcher la suface de la muqueuse avant de l'envahir. Plusieurs protéines de la membrane externe codées par un plasmide (appelées **antigènes plasmidiques de l'invasion**, **ipas**) sont nécessaires à l'invasion. Les bactéries ingérées sont captées dans des vésicules par les cellules épithéliales normalement non phagocytaires de la muqueuse, d'une façon proche de la phagocytose. Ce processus réclame une réorganisation majeure de l'actine et du cytosquelette, comme c'est le cas dans la phagocytose.

Pour provoquer la maladie, les germes doivent s'échapper rapidement de la vésicule pour passer dans le cytoplasme. Tout ceci est médié par une protéine qui lyse la membrane et que l'on appelle **hémolysine**. L'hémolyse permet d'étudier cette classe de protéines. C'est une méthode simple, de réalisation facile, qui utilise des érythrocytes. Mais dans ce cas, comme dans beaucoup d'autres situations, il ne se produit pas d'hémolyse in vivo et le terme d' "hémolysine" peut détourner l'attention de la fonction première de la molécule. Pour les shigelles, le rôle de cette hémolysine est de libérer les micro-organismes dans le cytoplasme de la cellule épithéliale envahie. Les bactéries se multiplient et migrent grâce à un mécanisme encore mal connu le long des filaments d'actine polymérisés, pour atteindre la membrane plasmique. Il peuvent alors envahir les cellules adjacentes,

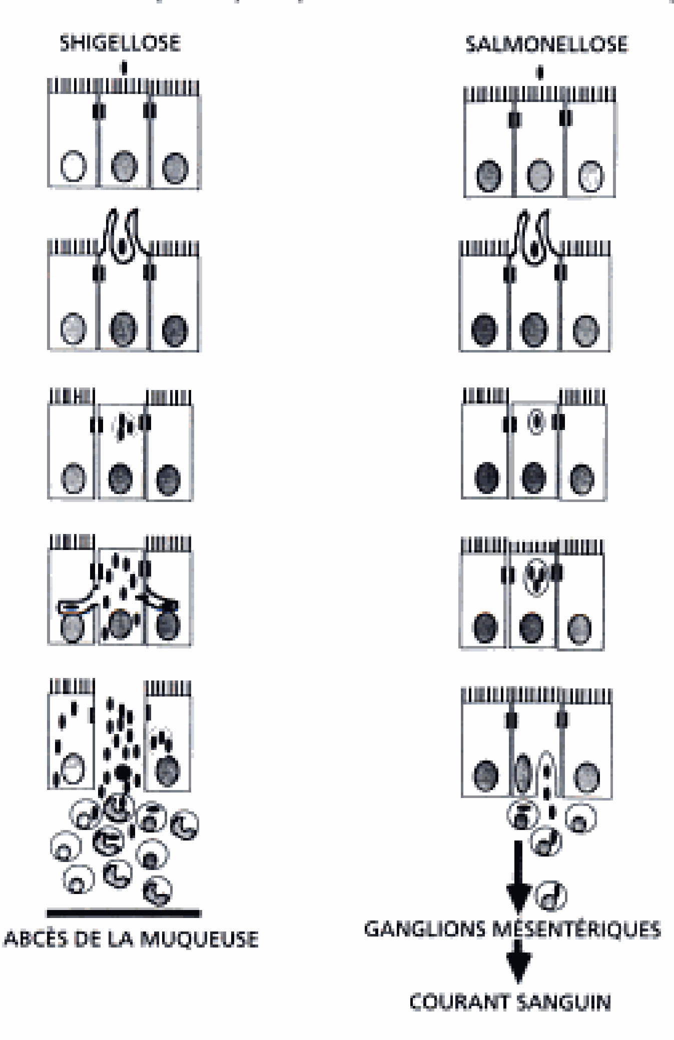


Figure 18.1. Comparaison des stratégies d'invasion de l'épithélium intestinal par les shigelles et les salmonelles.

qui vont mourir rapidement et se détacher, créant des ulcères localisés et une **réponse inflammatoire au niveau de la lamina propria.** Ce sont les deux types de lésions histologiques les plus caractéristiques associés aux infections à shigelles. En dépit des changements de la muqueuse, la bactériémie est rare, sauf pour *S. dysenteriae* type 1 qui est très résistante à l'activité bactéricide du sérum. Chez les patients infectés par cette bactérie, des taux de bactériémie de 8 à 10% sont rapportés, surtout chez les enfants malnutris, dans le Tiers-Monde. Le déficit des défenses de l'hôte et la malnutrition sont probablement des facteurs favorisant la bactériémie; de même qu'une baisse de l'activité du complément.

LES DOMMAGES

Il existe au moins deux mécanismes par lesquels les shigelles provoquent des lésions au niveau des cellules épithéliales de l'intestin. Le **processus d'invasion** est associé à des altérations de la structure du cytosquelette dans chaque cellule épithéliale, entraînant des lésions localisées de la muqueuse. Toute mutation qui affaiblit la capacité de ces germes à envahir les cellules, les rend moins virulents. Deuxièmement, la capacité des shigelles à produire des **cytotoxines** détruit les cellules épithéliales, y compris les cellules muqueuses du colon chez l'homme. La plus puissante et la mieux caractérisée de ces cytotoxines est appelée «Shiga toxine» et elle est produite par *S. dysenteriae* type 1. De toutes les espèces de shigelles, c'est la seule à posséder le gène codant pour cette toxine. La nature et le lien de parenté des cytotoxines fabriquées par les autres espèces n'est pas connue. La «Shiga toxine» est une enzyme hautement spécifique qui inactive de façon reversible la sous-unité 60S des ribosomes chez les mammifères, ce qui entraîne un arrêt irréversible de la synthèse des protéines. Des expériences chez les singes ont montré que des souches de *S. dysenteriae* type 1 présentant des délétions au niveau du gène de la «Shiga toxine», peuvent quand même être responsables de diarrhées, mais provoquent moins de dégâts au niveau de la muqueuse, que les souches de type sauvage. C'est la preuve que l'invasion et la production de toxine jouent toutes deux un rôle important dans la pathogénie, et cela explique pourquoi la souche de *S. dysenteriae* type 1 est la plus virulente de toutes les espèces de shigelles et pourquoi elle donne les signes cliniques les plus sévères.

Il est curieux de constater que *S. sonnei* est invasive comme *S. dysenteriae* type 1, qu'elle utilise les mêmes mécanismes d'invasion que cette dernière, mais qu'elle n'est que très rarement responsable de syndromes dysentériques; Elle donne le plus souvent une diarrhée aqueuse qui s'arrête par elle-même. On ne sait pas pourquoi ces différences existent. Contrairement aux diarrhées légères provoquées par *E. coli* ou par les rotavirus, les diarrhées provoquées par les shigelles présentent un très grand nombre de leucocytes, facilement visibles au microscope. Alors que ces cellules sont la preuve d'une réponse inflammatoire au niveau de l'intestin, chez *S. sonnei*, cette réponse n'est pas assez importante ou alors elle est trop diffuse pour donner une diarrhée sanglante ou une dysenterie. L'absence du gène codant pour la «Shiga toxine» pourrait expliquer pourquoi les diarrhées à *S. sonnei* sont moins importantes que les diarrhées à *S. dysenteriae*.

DIAGNOSTIC

Les shigelles sont responsables de toute une variété de signes cliniques, allant de la diarrhée aqueuse légère à la dysenterie sévère. La diarrhée légère due aux shigelles ressemble à celle qui est provoquée par d'autres pathogènes; on recherchera donc les leucocytes dans les selles car ils constituent un indicateur simple de la présence d'un germe pathogène invasif. Une diarrhée sanglante ou un syndrome dysentérique traduisent également la présence d'un pathogène

invasif responsable de dégâts tissulaires. Dans certaines parties du globe, jusqu'à 50% des patients présentant une diarrhée sanglante ou une dysenterie ont une culture positive à shigelles.

Le diagnostic spécifique de shigellose est, malheureusement, complètement lié à la mise en évidence du germe au laboratoire. Les taux d'isolement dépendent d'abord de la rapidité avec laquelle le prélèvement de selles est traité, qu'il soit ensemencé directement sur une gélose, ou, dans un **milieu de transport** adapté (ou en tampon glycérolé) en attendant d'être ensemencé. C'est le point capital, car bien qu'il ne soit pas difficile d'identifier une shigelle, le germe meurt rapidement dans des selles acides à moins qu'il ne soit ensemencé rapidement. Les milieux utilisés permettent de détecter les bactéries qui n'utilisent pas le lactose, ce qui est le cas des shigelles; elles sont facilement repérables sur la gélose et on peut les prélever pour poursuivre l'identification. Un diagnostic présomptif rapide peut être fait en agglutinant les colonies suspectes avec un antisérum spécifique des antigènes des shigelles. D'autres informations sont fournies par le profil de fermentation des sucres, ce qui permet l'identification du genre et de l'espèce.

Maintenant que les gènes caractéristiques des shigelles ont été clonés et séquencés, il est devenu possible d'identifier le germe plus rapidement en recherchant les gènes spécifiques. Les nouvelles techniques utilisent des sondes d'ADN, complémentaires des gènes de shigelles, ou des méthodes d'amplification telles que la PCR, pour détecter les séquences spécifiques des shigelles (Chapitre 55). Ces méthodes peuvent être appliquées à la recherche des shigelles dans les selles, dans la nourriture ou dans l'eau, pour un diagnostic rapide et également dans un but épidémiologique, pour suivre les voies de transmission du germe. Elles vont probablement être de plus en plus utilisées aux U.S.A., dans les dix années à venir, mais compte tenu de leur coût, il est moins probable qu'elles soient introduites dans les pays en voie de développement où l'on trouve les cas graves.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

La shigellose n'entraîne que rarement une déshydratation. Il est donc rare d'avoir recours à la réhydratation parentérale pour traiter ces infections, et la réhydratation par voie orale est en général suffisante pour corriger le degré de deshydratation et les anomalies électrolytiques rencontrées. Dans les cas plus sévères, presque toujours associés à une température élevée et/ou à une dysenterie, l'utilisation d'antibiotiques actifs sur le germe, réduit la durée de la maladie et la période de contagiosité. Réduire cette période de contagiosité est particulièrement important car l'inoculum nécessaire pour développer une infection à shigelles étant faible, les proches du patient peuvent être facilement contaminés.

Le choix du bon antibiotique est compliqué par l'apparente facilité avec laquelle ces bactéries acquièrent des résistances vis-à-vis des antibiotiques; ce n'est pas un hasard si la résistance plasmidique aux antibiotiques a été d'abord mise en évidence chez les shigelles. Le problème est plus important dans les pays en voie de développement où les souches de *S. dysenteriae* type 1 multirésistantes sont très fréquentes, et où le coût et la disponibilité des nouveaux antibiotiques sont un facteur limitant. Dans ces situations, les cliniciens utilisent l'acide nalidixique, premier antibiotique de la classe des quinolones. Bien qu'il provoque des atteintes des cartilages chez les enfants, cet antibiotique a été utilisé avec succès au cours des 10 dernières années pour le traitement des épidémies à *S. dysenteriae* type 1, sans effets secondaires évidents. Cependant, des études prospectives de suivi de la toxicité systémique n'ont pas été menées. Les antibiotiques les plus efficaces à l'heure actuelle sont les 4-fluoroquinolones. Leur utilisation aux U.S.A. est limitée, par le FDA (Food and Drug Administration), aux personnes de plus de 17 ans à cause des problèmes de lésions au niveau

des articulations pouvant survenir chez le jeune.

Il n'existe pas de vaccin commercialisé qui soit efficace contre la shigellose, mais de nombreux candidats sont à l'étude. Ce sont des molécules découvertes au cours des 10 dernières années. Elles sont altérées et préparées de différentes façons; par exemple par délétions ou par altération de gènes ainsi que par leur transfert à des souches non virulentes. Le but est de produire des vaccins atténués vivants qui peuvent être administrés par la bouche et immuniser l'intestin. Il y a également un regain d'intérêt pour l'utilisation d'antigènes tués; des expériences sont menées pour fabriquer et tester des gènes fusionnés et des antigènes chimiquement conjugués. Ces vaccins doivent être testés chez l'homme, étant donné qu'il n'existe pas de modèle animal qui reproduise la shigellose humaine.

LES SALMONELLES AUTRES QUE *S. TYPHI* ET LA FIEVRE TYPHOÏDE - INTRODUCTION

Le genre *Salmonella* tire son nom de Daniel Salmon, qui était le Directeur du Bureau of Animal Industry lorsque le premier germe du genre, *S. choleraesuis*, a été isolé par Theobald Smith, chez des cygnes atteints d'une diarrhée ressemblant au choléra. Le genre *Salmonella* comporte plus de 2000 souches distinctes (de nouvelles souches continuent à être identifiées). Malgré cette diversité, il n'y a que trois espèces: *S. choleraesuis* (qui comporte un seul germe), *S. typhi* (qui ne compte que le bacille typhique), et *S. enteritidis* (qui regroupe toutes les autres souches) (Tableau 18.2).

Les Salmonelles se distinguent les unes des autres par l'expression de leurs multiples antigènes somatiques (O), flagellaires (H), et capsulaires (K), et par leurs différents profils biochimiques. Chaque souche exprime simultanément plusieurs antigènes O et H, et c'est le profil combiné de tous ces antigènes qui est utilisé dans la classification sérologique des souches de *S. enteritidis*. *S. choleraesuis* et *S. typhi* sont toutes deux parfaitement **adaptées** au porc et à l'homme, respectivement, bien que les deux espèces soient capables d'infecter l'homme. *S. enteritidis* inclue des sérotypes adaptés soit à l'homme, soit à l'animal, ainsi que des bactéries qui ne sont pas adaptées à un hôte particulier. **Les souches qui n'ont pas de spécificité d'hôte**, et qui peuvent donc infecter de nombreuses espèces, sont la cause la plus fréquente de diarrhée à salmonelles; il faut noter cependant que l'on n'isole que très peu de souches de *S. enteritidis* chez les individus infectés.

Les souches de *S. enteritidis* constituent des sérotypes et elles sont souvent désignées par le nom du lieu où elles ont été isolées en premier, par exemple, *S. enteritidis* sérotype *newport* (habituellement abrégé, *S. newport*) ou *S. enteritidis* sérotype *dar-es-salam* (*S. dar-es-salam*). Certaines souches portent le nom de l'animal chez qui on les a trouvées la première fois, comme *S. gallinarum* (poulet) ou *S. typhimurium* (qui donne une maladie ressemblant à la typhoïde chez la souris). D'autres, encore, portent le nom des personnes qui les ont isolées (*S.*

Tableau 18.2. Espèces de salmonelles

Nom	Nombre de sérotypes	Hôtes habituels	Antigènes
Salmonella typhi	1	l'homme	O, H, Vi
Salmonella choleraesuis	1	l'animal	Nombreux antigènes O et H
Salmonella enteritidis	Environ 2000	l'homme et l'animal	Différents antigènes O et H

schottmuelleri).

Il existe quelques syndrômes caractéristiques associés au genre *Salmonella*. Ce sont : la **fièvre typhoïde** (*S. typhi*), **l'infection localisée de l'endothélium vasculaire** (*S. choleraesuis*) ou des atteintes d'organes particuliers (*S. typhimurium*) par exemple **l'ostéomyélite** chez les drépanocytaires, et la diarrhée (provoquée par de nombreux sérotypes de *S. enteritidis*).

LA RENCONTRE

Contrairement aux shigelles, les salmonelles ont une prédilection pour les patients hypochlorhydriques, c'est-à-dire qui ont une acidité gastrique faible ou nulle. L'inoculum relativement important (plus d'un million de bactéries) nécessaire pour infecter des volontaires humains ayant une sécrétion d'acide gastrique normale et à qui l'on donne du bicarbonate pour neutraliser cette acidité, est multiplié par 10 ou 100 en l'absence de bicarbonate. La fièvre typhoïde se transmet toujours d'individu à individu, bien que la transmission puisse parfois se faire à travers l'eau ou la nourriture. Au contraire, les salmonelles responsables de diarrhées, qui ne sont pas adaptées à un hôte particulier, sont fréquemment transmises comme une zoonose par la chaîne alimentaire. Il est intéressant de remarquer que *S. typhi*, du fait qu'il n'a qu'un seul hôte, l'homme, est une cible potentielle pour être éradiqué, alors que ce n'est pas le cas de *S. typhimurium* , espèce non adaptée à un hôte particulier (elle donne une maladie ressemblant à la typhoïde chez la souris). *S. typhimurium* est aussi la salmonelle la plus souvent isolée aux U.S.A.

LA PORTE D'ENTRÉE

Conrairement aux shigelles, qui se multiplient à l'intérieur des cellules épithéliales, les salmonelles y compris *S. typhi* sont captées par les cellules épithéliales de l'intestin, elles transitent au niveau de la membrane basale sans se multiplier, et sont libérées dans la lamina propria (Fig. 18.2). En ce qui concerne les salmonelles, la cellule épithéliale de l'intestin ne constitue pas tant un habitat pour leur croissance et leur multiplication, qu'une barrière à traverser, et, lors du passage initial, la cellule intestinale n'est apparemment pas lésée.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Lorsque les salmonelles autres que *S. typhi* pénètrent dans la muqueuse pour atteindre la lamina propria, elles passent souvent dans le **sang** et peuvent être retrouvées dans les hémocultures tôt dans le déroulement de la maladie. Elles ne provoquent pas en général de bactériémie prolongée car elles sont rapidement captées par les phagocytes et tuées. *S. typhimurium* et probablement un sérotype de *S. enteritidis*, font exception à la règle et semblent diffuser beaucoup plus souvent que les autres sérotypes, donnant des infections systémiques. **Les situations cliniques qui affaiblissent de manière significative le fonctionnement du système des phagocytes mononucléés,** augmentent la sensibilité à la bactériémie par les salmonelles. Par exemple, les patients atteints de drépanocytose, chez qui l'hémolyse chronique peut conduire à une affaiblissement de la fonction du système phagocytaire, ont dix fois plus de chances de faire une salmonellose invasive.

Les salmonelles responsables de diarrhée se multiplient dans la lamina propria où elles provoquent une sécrétion de liquides par des mécanismes encore

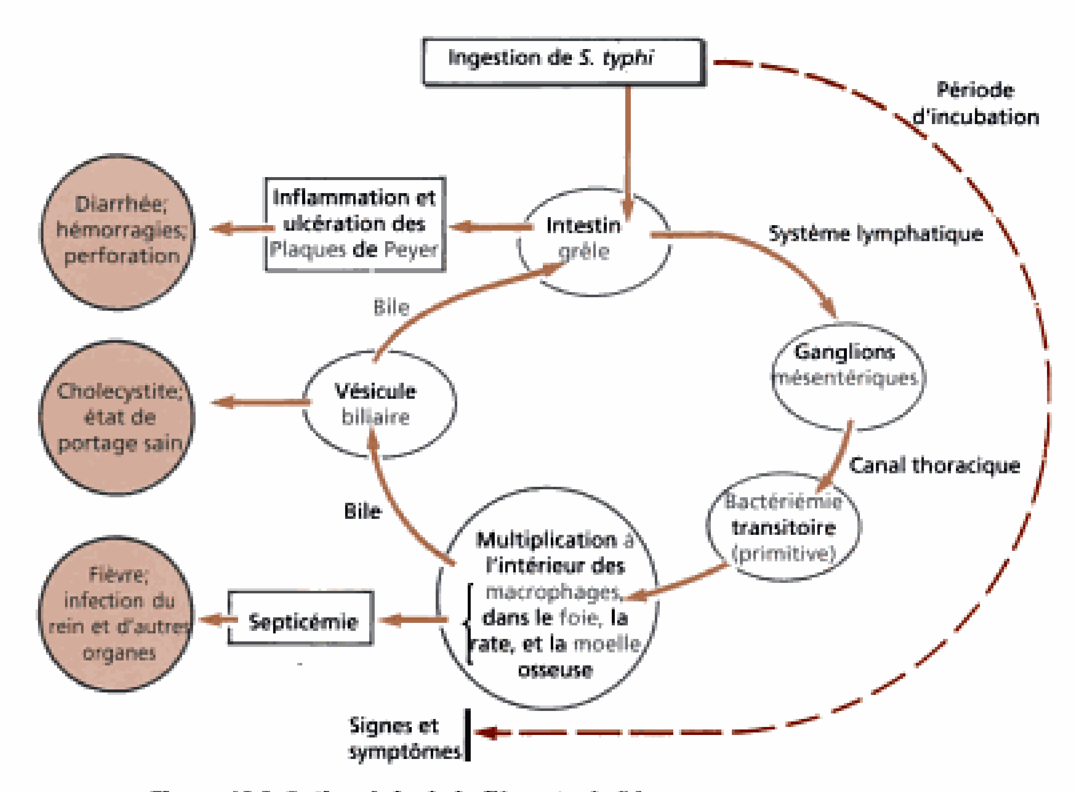


Figure 18.2. Pathogénie de la fièvre typhoïde

mal connus. Plusieurs chercheurs ont montré, d'une part que ces bactéries produisent une molécule ressemblant à la toxine du choléra, d'autre part qu'elles induisent la synthèse d'AMPc, de prostaglandines ou d'autres médiateurs de l'inflammation (qui altèrent le transport d'électrolytes et de liquides à travers la muqueuse); ils ont également montré que ces salmonelles fabriquent des toxines similaires à la "Shiga toxine", capables d'inhiber la synthèse protéique. Ces résultats ne sont cependant pas concluants. De plus, comme elles sont incapables de survivre à l'intérieur des vésicules phagocytaires, ces bactéries sont éliminées ce qui met fin à la diarrhée.

Dans le cas des **bacilles typhiques**, le passage dans l'intestin grêle est suivi de l'invasion de la muqueuse et de la séquestration rapide des germes dans les cellules mononucléées des ganglions régionaux. Cette diffusion systémique est cliniquement silencieuse et brève, dans la mesure où les bactéries sont éliminées de la circulation. Une période de multiplication dans les macrophages du foie, de la rate, et des ganglions mésentériques suit, représentant la phase d'incubation asymptomatique de la fièvre typhoïde chez l'homme.

Contrairement aux salmonelles non typhiques, **les bacilles typhiques ne sont pas tués et ils se multiplient rapidement à l'intérieur des macrophages**. Lorsque le nombre de micro-organismes intra-cellulaires atteint un certain seuil, ils sont libérés dans le sang, et provoquent une bactériémie continue. C'est le début des signes cliniques, qui se manifestent par une température élevée à 39-40°C qui dure 4 à 8 semaines pour les cas non traités. En outre, la bactériémie conduit à l'invasion de la vésicule biliaire, du rein, et la ré-invasion de la muqueuse intestinale, surtout au niveau des Plaques de Peyer. Ainsi, à ce stade, le germe peut être isolé non seulement dans le sang, mais aussi dans les selles et dans l'urine. La captation des germes par les monocytes/macrophages dans la moelle osseuse, fait de ce site une source de prélèvement pour la culture lorsque les autres sites sont négatifs.

Chez la souris, on a identifié un gène qui confère la capacité d'éliminer plus rapidement *S. typhimurium* ou *S. enteritidis*, les modèles murins d'une maladie ressemblant à la typhoïde. Ce gène, ity est très voisin, sinon identique, à un gène

modulant la réponse de l'hôte vis-à-vis de deux autres pathogènes intra-cellulaires facultatifs, les leishmanies et le BCG (mycobactérie atténuée utilisée dans le vaccin contre la tuberculose). Des études récentes ont aussi montré que ce locus est aussi apparenté aux gènes codant pour le récepteur de l'interleukine-1 (IL-1) et pour la sensibilité au diabète de type 1 chez la souris diabétique non obèse.

LES DOMMAGES

Les salmonelles non typhiques peuvent , nous l'avons déjà vu, induire une réponse inflammatoire dans la muqueuse de l'intestin. Le rôle spécifique des produits du gène de l'invasion et des toxines n'est pas encore bien défini. Certains des dégâts causés dans la muqueuse de l'intestin sont à l'évidence dûs à la réponse inflammatoire elle-même, qui est déclenchée dans la lamina propria.

Dans le cas des bacilles typhiques, l'invasion de la vésicule biliaire peut être temporaire ou de longue durée, surtout en présence de calculs biliaires, et peut provoquer quelquefois une cholécystite nécrosante aiguë. *S. typhi* est capable de survivre dans les calculs biliaires, et il est possible de l'isoler à partir de ce type de prélèvement; on peut obtenir des germes viables après immersion de ce calcul dans des concentrations bactéricides d'antibiotique. C'est une source de portage prolongé et l'hôte convalescent va continuer à excréter le germe dans ses selles. Alors que l'un des enseignements classiques est que la deuxième bactériémie (prolongée) est responsable de la deuxième invasion intestinale, il est possible que les bactéries gagnant la lumière intestinale par l'intermédiaire de la bile pénètrent dans les macrophages, provoquant une forte réponse inflammatoire. Il a été décrit des glomérulonéphrites liées à l'invasion du rein. La deuxième invasion intestinale est plus souvent à l'origine d'une hémorragie sévère et/ou d'une perforation, à cause de la réponse inflammatoire importante au niveau des Plaques de Peyer. Le pronostic vital est plus mauvais lorsque ces évènements surviennent.

Les espèces de salmonelles diffèrent dans leur capacité à adhérer aux surfaces endovasculaires et à provoquer des endocardites ou des infections de l'endothélium. Malgré sa tendance à pénétrer dans le sang et à donner des bactériémies continues, *S. typhi* n'adhère que rarement aux épithéliums vasculaires et provoque fréquemment des endocardites. Au contraire, *S. choleraesuis* et *S. enteritidis* adhèrent parfaitement aux surfaces et donne des infections endothéliales qui sont tenaces et difficiles à traiter, nécessitant souvent un remplacement de valve cardiaque.

DIAGNOSTIC

Les salmonelloses sont en général diagnostiquées au laboratoire grâce à l'utilisation de milieux d'isolement et grâce à une combinaison de paramètres biochimiques, sérologiques et physiques spécifiques. Les salmonelles ne fermentent pas le lactose, et sont isolées sur le même milieu que celui utilisé pour isoler les shigelles. Les colonies suspectes sont ensemencées dans différents milieux comme le milieu de Hajna, qui permet de confirmer rapidement le phénotype lactose négatif, et la capacité de la souche à fermenter le glucose en milieu anaérobie. Ces caractéristiques sont les mêmes que celles des shigelles; il est possible, en outre de repérer la mobilité et la production d'H_2S dans le milieu de Hajna. La mise en évidence des propriétés biochimiques de la souche, telles que la fermentation des sucres, ainsi que l'identification sérologique des antigènes

somatiques O et des antigènes flagellaires H, permettent de confirmer l'appartenance de la souche au genre *Salmonella*. La plupart des laboratoires de bactériologie sont capables de déterminer la nature du principal antigène O (de A à E pour les souches humaines) mais s'arrêteront à ce niveau d'identification étant donné qu'ils ne disposent pas, en général des sérums nécessaires pour aller plus loin dans l'identification des sérotypes de Salmonelles (ces techniques sont relativement coûteuses et demandent du temps). L'identification sérologique apporte des renseignements épidémiologiques, et aux U.S.A., c'est le CDC (Centers for Disease Control) qui s'en charge en tant que laboratoire de référence.

Le diagnostic de fièvre typhoïde ne peut être fait pendant la période d'incubation qui est asymptomatique. Le diagnostic spécifique est habituellement fait sur hémoculture, et ces dernières se positivent en général lorsque la maladie se déclare (Fig. 18.3). *S. typhi* n'est pas difficile à identifier dans les hémocultures car le sang est normalement stérile. Quand on veut l'isoler à partir des selles, il faut utiliser des milieux sélectifs, à base de sels biliaires pour inhiber la croissance des germes Gram positif et Gram négatif normalement présents dans la flore fécale. Les bacilles Gram négatif résistent aux sels biliaires, mais pas à des concentrations élevées; ils sont réabsorbés dans l'iléon et passent dans les selles à une concentration faible. *S. typhi*, en revanche, survit dans la bile à l'intérieur de la vésicule biliaire, et résiste à des concentrations élevées de sels biliaires. Les colonies de *S. typhi* sont reconnues initialement par leur phénotype lactose négatif sur milieu d'isolement et par la production de petites quantités d'H_2S, visibles sur le milieu de Hajna sous-forme de petit dépôt noir. La confirmation est apportée par sérotypage de la souche: *S. typhi* appartient au groupe D et est positif pour l'antigène capsulaire Vi.

Un diagnostic sérologique de typhoïde peut aussi être porté sur la base du titre des anticorps anti-O et anti-H. Une élévation du titre des anticorps ou un titre élevé d'anticorps anti-O est significatif. L'antigène Vi, lui aussi suscite une réponse anticorps; cependant, d'autres micro-organismes peuvent posséder le même antigène; la détection d'anticorps anti-Vi n'est donc pas significative d'une infection à *S. typhi*. Ces tests sont des réactions d'agglutination où des germes tués sont mis en contact avec le sérum du patient. Si des anticorps sont présents dans le sérum, il vont former, avec les germes, des agglutinats visibles à l'oeil nu. La dilution du sérum la plus élevée qui entraîne une agglutination constitue le titre d'anticorps.

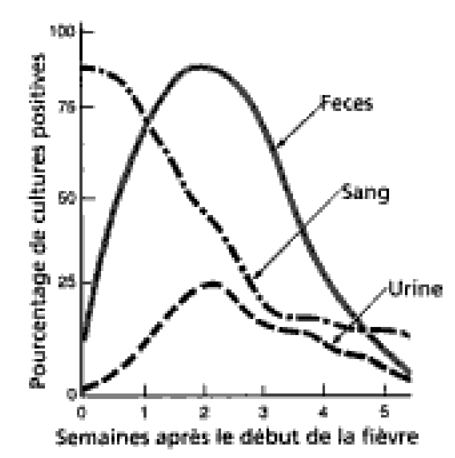


Figure 18.3. Isolement des bacilles typhiques à partir de différentes sources, au cours d'une fièvre typhoïde non traitée. La présence prolongée de germes dans les coprocultures est due à l'invasion secondaire de l'intestin par ces germes, en provenance de la vésicule biliaire.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Jadis, les antibiotiques n'étaient pas recommandés pour traiter les diarrhées à salmonelles car la diminution de la durée de la maladie n'était pas démontrée; par contre, on observait une prolongation du portage dans les selles. Ce n'est plus le cas avec l'introduction des nouvelles fluoroquinolones, qui éradiquent le germe et diminuent en même temps la durée de la maladie. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez les jeunes de moins de 17 ans, à cause des problèmes potentiels de lésion des cartilage observés dans les études de toxicité chez l'animal. Le traitement des diarrhées dues aux salmonelles chez les jeunes enfants, constitue donc un problème.

Les infections systémiques à salmonelles nécessitent un traitement antibactérien et un certain nombre d'antibiotiques peuvent être utilisés selon le profil de résistance de la souche en cause. On peut citer les β-lactamines, seules (ampicilline, amoxicilline) ou associées à un inhibiteur de β-lactamases tel que l'acide clavulanique ou le sulbactam (augmentin[R], Unacim[R]), les céphalosporines de troisième génération, le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim[R]), ou l'une des nouvelles 4-fluoroquinolones.

La prophylaxie, à l'heure actuelle, est réduite à des mesures comportementa-

les, telles que la recommandation qui est faite aux voyageurs allant dans les pays du Tiers Monde de ne pas consommer de nourriture ou d'eau qui pourrait être contaminées. C'est particulièrement important chez les individus qui ont une diminution de sécrétion d'acide gastrique, soit à cause d'une maladie, soit parce qu'ils prennent des anti-histaminiques pour soigner leur ulcère. Il n'y a pas de vaccin, cependant, un travail considérable est entrepris afin de produire des souches atténuées en vue de l'immunisation; elles pourraient servir comme vecteurs vaccinaux et délivreraient des antigènes exogènes étrangers au système immunitaire des hôtes.

Les bacilles typhiques ont toujours été sensibles au chloramphénicol depuis l'introduction de cet antibiotique il y a environ cinquante ans et celui-ci est resté la référence pour le traitement de la typhoïde. Des souches résistantes ont émergé de temps en temps, mais elles ne survivent pas dans l'environnement, et à l'exception d'un clone épidémique, c'est un évènement peu probable (mais toujours possible). L'ampicilline et le triméthoprime-sulfaméthoxazole ont à peu près la même efficacité clinique, mais les résistances sont plus fréquentes. A l'heure actuelle, les nouvelles fluoroquinolones sont toutes actives; le choix est vaste en matière d'antibiotiques efficaces, on peut même citer les céphalosporines de troisième génération. Il est intéressant de noter que depuis l'introduction de traitements efficaces contre la typhoïde, les infections sont rapidement jugulées et le taux de mortalité a diminué. Cependant, le taux de rechute est significativement augmenté. Cela peut être dû au fait que le traitement précoce supprime les réponses immunes susceptibles de prévenir les rechutes, et que des germes intracellulaires peuvent persister. S'il n'y a pas d'immunité cellulaire efficace, les germes qui survivent peuvent se multiplier au point de provoquer une autre bactériémie et la réapparition des symptômes.

Des progrès importants ont été accomplis, ces dernières années, dans le développement d'un vaccin contre la typhoïde. Une souche vivante, atténuée, administrable par voie orale, et contenant une galactose épimérase mutée, est capable de pénétrer à l'intérieur des macrophages de la muqueuse, mais elle ne survit pas, car le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de galactose qui est toxique pour elle. Ainsi, une immunité naturelle peut se développer alors que le germe s'auto-détruit. Par ailleurs, il existe un vaccin polysaccharidique Vi purifié, qui induit une protection chez les enfants d'un certain âge et chez les adultes, avec une seule injection. On a mis en évidence, dans plusieurs études, une efficacité de ces vaccins de 60 à 80%.

Les porteurs de bacilles typhiques constituent un problème de santé publique car ils sont asymptomatiques mais leurs selles peuvent être une source de contamination. Le traitement des porteurs de bacilles typhiques est difficile, mais c'est un impératif social. Aujourd'hui, le traitement recommandé est une antibiothérapie prolongée (par une fluoroquinolone par exemple), avec ablation des calculs rénaux s'il y en a, ou une cholécystectomie.

LES SOUCHES D'E. COLI ENTÉROHÉMORRAGIQUES - INTRODUCTION

Les souches d'*E. coli* entérohémorragiques comportent un nombre limité de sérotypes d'*E. coli* qui peuvent donner une diarrhée sanglante non fébrile caractéristique, connue sous le nom de colite hémorragique. Le plus fréquent de ces sérotypes aux U.S.A. est le sérotype O157:H7, mais d'autres, en particulier O26 sont retrouvés avec une fréquence plus grande dans d'autres endroits du monde. Les souches d'EHEC ont deux caractéristiques particulières importantes pour la pathogénicité. Premièrement, elles produisent de grosses quantités d'une des deux cytotoxines (ou les deux) qui ressemble à la "Shiga toxine" d'un point de vue structurel ou fonctionnel, et qui a la même action enzymatique et la même

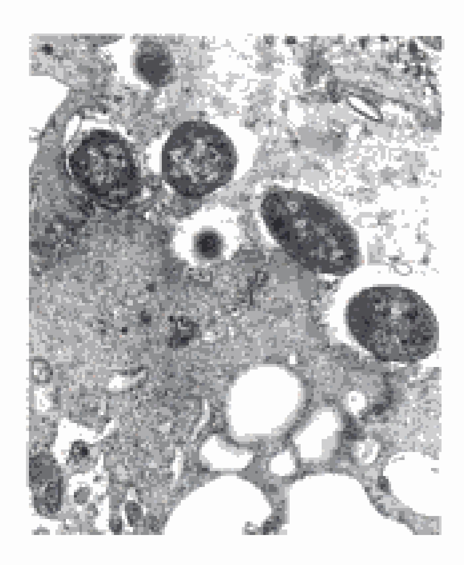


Figure 18.4. Photographie (prise en microscopie électronique) du colon d'un singe infecté par une souche de O157:H7, isolée chez un homme atteint de colite hémorragique. Cet animal a eu une diarrhée hémorragique. Notez les bactéries fixées et la membrane cellulaire épithéliale alterée sous les bactéries, montrant la formation de la classique «coupe» et du «piédestal» associés aux EHEC et aux EPEC qui expriment le gène eae (grossissement x 28.526)

spécificité de liaison. Ces toxines sont donc appelées toxines «shiga-like» (SLT I ou II) (elles sont souvent appelées vérotoxines au Canada et en Europe). Deuxièmement, elles possèdent un gène présentant une grande homologie avec le gène *eae* codant pour l'attachement et l'effacement; ce gène fonctionne de la même manière chez les EHEC (Fig. 18.4). C'est l'action combinée du gène *eae* et de la toxine SLT qui probablement cause des dégâts au niveau de la muqueuse intestinale et provoque les manifestations cliniques de la colite hémorragique.

LA RENCONTRE

Les souches d'*E. coli* O157:H7, qui sont les souches les plus fréquentes d'EHEC aux U.S.A., peuvent provoquer des épidémies ou bien des cas sporadiques. Elles sont transmises surtout comme une zoonose, de l'animal à l'homme. La bactérie est fréquemment isolée des troupeaux, et plusieurs épidémies se sont développées à partir de steaks hachés mal cuits. On a découvert qu'elle pouvait être un pathogène humain seulement en 1983 et l'on sait peu de choses sur son comportement dans la nature. Ainsi, la dose infectante, les effets cliniques de la diminution de l'acidité gastrique, et le mécanisme de transmission des infections sporadiques à EHEC, restent encore mal compris.

PORTE D'ENTRÉE ET MULTIPLICATION

Une fois sortis de l'estomac, les EHEC colonisent la partie terminale de l'intestin où ils restent confinés à la surface de la muqueuse intestinale et ne diffusent pas de manière systémique. A l'intérieur du colon, les germes se fixent aux cellules épithéliales et se multiplient localement. La maladie reste habituellement limitée mais les mécanismes qui contrôlent l'infection ne sont pas connus.

LES DOMMAGES

Dans toutes les parties du colon où les EHEC se fixent, ils provoquent des dégâts au niveau de la structure de la membrane des cellules épithéliales, à l'endroit où les germes sont fixés. Cela est dû aux effets du gène *eae*, qui induit des réarrangements importants d'actine et d'éléments du cytosquelette conduisant à ce qu'on appelle des "lésions d"attachement et d'effacement» de la bordure en brosse. De plus, les EHEC produisent des cytotoxines SLT, qui favorisent l'inflammation de la muqueuse du colon, entraînant la formation d'exsudats purulents locaux et des hémorragies. On pense que les manifestations systémiques associées aux **EHEC (le syndrome hémolytique et urémique, ou le purpura thrombotique thrombocytopénique, PTT**) sont liés à l'absorption systémique de SLT, peut-être en combinaison avec l'endotoxine. Ces syndromes représentent la réponse clinique aux lésions endothéliales des glomérules et du système nerveux central. In vitro, les toxines SLT sont cytotoxiques pour les cellules endothéliales dans les cultures primaires ou les cultures en lignée continue, mais on ne sait pas comment elles entraînent, à long terme, des effets physiologiques. Par ailleurs, les caractéristiques de la virulence des EHEC sont encore à l'étude. La disponibilité de souches isogéniques ne différant que par une seule caractéristique, et l'utilisation de modèles animaux de pathologie locale et de pathologie à distance, permettront d'analyser les facteurs microbiens responsables des dégâts tissulaires.

DIAGNOSTIC

Le syndrome de colite hémorragique est suffisamment caractéristique pour être reconnaissable et pour que l'identification bactérienne, à partir des selles, soit orientée vers le sérotype O157:H7 d'*E. coli*. Une coproculture effectuée tôt au cours de la maladie a plus de chance d'être positive qu'une coproculture effectuée après quelques jours. La méthode de sélection se fonde sur une propriété unique

19

Pseudomonas aeruginosa: pathogène ubiquitaire

Debbie S. Toder

Les *pseudomonas* sont fréquemment retrouvés dans le sol et dans l'eau, mais cela est sans conséquences pour les individus en bonne santé. En effet, ce sont des pathogènes opportunistes responsables de nombreuses infections chez les patients immunodéprimés comme les brûlés, les cancéreux, et les enfants atteints de mucoviscidose. Les *pseudomonas* ont peu d'exigences nutritionnelles et sont capables de croître dans des environnements très différents, à partir de sources de carbone et d'azote très variées.

Grâce à cette faculté d'adaptation et à leur résistance constitutive ou acquise à de nombreux antibiotiques usuels, les *pseudomonas* ont pu s'installer dans l'environnement hospitalier. Les équipements qui fonctionnent en environnement humide, à température du corps, tels que les tubages de dialyse et les appareils respiratoires, sont particulièrement impliqués dans la contamination. A l'hôpital, *Pseudomonas aeruginosa* peut être cultivé à partir de prélèvements effectués au niveau des lavabos, des savons liquides pour les mains, et même à partir de certaines solutions de nettoyage. Tandis que peu de gens en bonne santé sont colonisés par ce germe, le taux de portage est augmenté par le séjour à l'hôpital.

CAS CLINIQUE 1

R., un petit garçon de 4 ans, sous chimiothérapie pour une leucémie aiguë lymphocytaire (maintenant en rémission), est amené aux urgences par ses parents à cause d'une fièvre à 41 °C au cours des précédentes 24 heures. Il paraît vif, mais fatigué et préfère s'assoir sur les genoux de sa maman. Il est pâle, sa respiration et son pouls sont rapides, et il présente une légère détresse respiratoire associée à des images radiologiques caractérisées par de zones claires au niveau des poumons. Malgré sa fièvre, ses extrémités sont froides et moites. Parce qu'il doit prendre de nombreux médicaments par voie intraveineuse, un cathéter central a été implanté chirurgicalement. Le point d'insertion du cathéter est intact et sec, sans rougeur.

L'analyse de sang montre un nombre de leucocytes de 300 / mm^3 (soit environ 10% de la normale). On lui injecte, en IV, une céphalosporine de troisième génération (ceftazidime) et un aminoside (tobramycine). Dans les heures qui suivent, l'état de R. se détériore avec une aggravation de sa détresse respiratoire , nécessitant une intubation et une ventilation mécanique. En outre, on note une baisse du volume circulatoire, nécessitant une réhydratation et l'administration de médicaments tonicardiaques. Le diagnostic de choc probablement dû à un sepsis (infection bactérienne du sang)

est posé.

Les premières hémocultures sont positives à P. aeruginosa, *mais celles obtenues au cours de la fièvre, les deuxième et troisième jours d'hospitalisation sont négatives. L'état de R. s'améliore progressivement et les médicaments tonicardiaques sont arrêtés ainsi que la ventilation mécanique. Sa séance suivante de chimiothérapie est repoussée car le nombre de ses leucocytes reste bas, puis son état s'améliore et la thérapie peut être poursuivie.*

Ce cas clinique suscite quelques questions:

- Quel est le principal facteur prédisposant?
- D'où vient le germe? Comment a-t-il pénétré dans le sang?
- Quelle est l'origine des symptômes de l'infection?
- Quels sont les autres sites qui peuvent s'infecter chez un tel patient?

L'enfant, dans ce cas, était à risque d'infection en raison de la baisse de ses défenses immunitaires provoquée par son cancer et son traitement. Bien qu'il n'ait pas joué un rôle dans cet exemple, un **cathéter à demeure**, placé le plus souvent dans la vessie ou dans une veine, ou un **tube endotrachéal**, augmentent le risque d'infection car il peuvent servir de porte d'entrée à l'infection.

P. aeruginosa ne provoque une maladie chez l'homme que lorsqu'il existe une **défaillance locale ou systémique du système immunitaire** (Tableau 19.1). Des lésions locales sont souvent observées dans le cas d'une abrasion de la cornée, de brûlures ou de plaies chirurgicales. *P. aeruginosa* est aussi responsable d'ostéomyélites après piqûre (en général avec un clou) au niveau du pied. Il infecte les ulcères cutanés chroniques chez les personnes ayant une mauvaise microcirculation, comme les diabétiques. Une fois que le germe a pénétré, il diffuse dans le sang où il peut provoquer une septicémie. Les patients qui ont un déficit immunitaire important du fait d'un cancer, d'un diabète, d'une chimiothérapie ou d'une autre cause immunosuppressive, sont particulièrement exposés aux infections systémiques à *Pseudomonas* . A l'hôpital, l'acquisition de *P. aeruginosa* ou d'autres bactéries Gram négatif constitue un problème important.

Tableau. 19.1. Relation existant entre certains facteurs prédisposants sélectionnés et différentes infections à *Pseudomonas*.

Facteur prédisposant	Type d'infection
I. Brèche locale du système immunitaire	
Mucoviscidose	Pneumonie, chronique, à répétition
Traumatisme	Ostéomyélite
Toxicomanie (IV)	Endocardite, arthrite septique, ostéomyélite
Opérations neurochirurgicales	Méningite
Opérations chirurgicales	Pneumonie
Trachéotomie	Pneumonie
Dispositifs intraveineux	Cellulite, thrombophlébite suppurative
Blessure de la cornée	panophtalmie
Calculs rénaux	Infection urinaire
Sondages urinaires	Colonisation du tractus urinaire et infection urinaire
II. Atteinte systémique	
Neutropénie	Septicémie, pneumonie, abcès
Diabète	Otite externe maligne
Enfants prématurés et nouveau-nés	Septicémie, méningite, entérite
III. Atteinte systémique et locale	
Brûlures	Surinfection de brûlure, septicémie

CAS CLINIQUE 2

Z., une petite fille de 2 ans, a une toux chronique. Ses parents s'inquiètent parce que sa toux s'aggrave au bout d'une semaine et qu'elle est pâle. Ils sont incapables de dater le début de la toux et constatent qu'elle émet parfois des crachats muqueux jaune-verdâtres après une quinte de toux violente, le plus souvent le matin, au réveil.

A l'examen clinique, Z. est vive, mais elle est pâle et elle a le teint altéré; elle a de plus en plus de mal à respirer et son souffle est rapide. A l'inspiration, on entend des crépitements dans tout le poumon. Ses extrémités sont un peu oedématiées et légèrement cyanosées. La radiographie des poumons (Fig. 19.1) montre des images interstitielles et péribronchiques anormales. Un prélèvement du mucus verdâtre est effectué et envoyé au laboratoire pour examen direct et culture.

Compte-tenu de l'histoire clinique, de l'examen physique et de la radiographie, les médecins qui s'occupent de l'enfant suspectent une mucoviscidose chez Z. On lui administre en intra-veineux, de la ceftazidime et de la tobramycine, en attendant les résultats du test à la sueur (diagnostic de la mucoviscidose) et de la culture du crachat. La coloration de Gram effectuée sur le crachat montre de nombreux bacilles Gram négatif. Ils ne fermentant pas le lactose et sont ensuite identifiés comme étant des Pseudomonas aeruginosa. *L'état de Z. s'améliore progressivement, et, après 2 semaires de traitement, sa radiographie des poumons (Fig. 19.2) montre une nette amélioration.*

On peut se poser les questions suivantes:

- Quelles sont les différences qui existent entre les deux cas d'infection à *Pseudomonas*?
- Les souches de *Pseudomonas* qui infectent les patients atteints de mucovisidose et les autres patients, sont-elles les mêmes ?
- Quelle a été la porte d'entrée du germe ?
- Les antibiotiques sont-ils utiles ?

Ce cas illustre un épisode précoce de mucoviscidose due à *Pseudomonas*. Cette infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas* est caractérisée par des exacerbations et des rémissions, bien que le germe ne soit jamais totalement éradiqué. Le traitement antibiotique conduit à une baisse du nombre de germes dans les crachats et à une amélioration de la fonction pulmonaire.

Il est intéressant de remarquer que des antibiotiques agissant faiblement in vitro, sur les *Pseudomonas*, améliorent souvent l'état clinique des patients atteints de mucoviscidose. Peut-être parce que ces antibiotiques modèrent la



Figure 19.1. Images interstitielles et péribronchiques, avant traitement



Figure 19.2. Même patient que dans la Figure 19.1, après 2 semaines d'administration de ceftazidime et de tobramycine en IV.

production de facteurs de virulence par *Pseudomonas*. In vitro, on a montré que des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques peuvent avoir le même effet. Le comportement et l'aspect de *P. aeruginosa* ne sont pas les mêmes dans la mucoviscidose et dans d'autres infections; les souches muqueuses sont associées presque exclusivement à cette maladie. Le polysaccharide responsable de ce phénotype muqueux ne provoque pas, par lui-même, de destruction tissulaire, mais il peut donner au germe la capacité d'échapper aux défenses de l'hôte et de persister dans le poumon.

L'infection à *Pseudomonas* dans la mucoviscidose est unique à cause de son évolution exceptionnellement chronique; les individus peuvent être infectés dans l'enfance et malgré une infection chronique, peuvent vivre avec les traitements actuels jusqu'à l'âge de quarante ou cinquante ans. Bien que l'infection ne soit jamais éradiquée et que la fonction du poumon décline progressivement, la septicémie à *Pseudomonas* dans la mucoviscidose est un phénomène pratiquement inexistant.

LE GENRE *PSEUDOMONAS*

Les membres du genre *Pseudomonas* appartiennent à un groupe important de bacilles Gram négatif, aérobies strictes, très mobiles. Environ un tiers des souches cliniques sont pigmentées, produisant des colonies caractéristiques vertes ou bleu-vert, colorées par un pigment soluble dans l'eau, la **pyocyanine**. Les colonies sur gélose, ont une odeur caractéristique fruitée, rappelant l'odeur du raisin, qui est parfois présente au niveau des plaies ou d'autres sites colonisés de façon massive par ces germes.

L'espèce la plus importante du genre est *P. aeruginosa*, mais d'autres espèces peuvent être impliquées plus rarement. *P. aeruginosa* secrète un grand nombre de molécules qui participent à sa pathogénicité (Tableau 19.2). Comme nous l'avons vu dans le Cas clinique 2, certaines souches associées à la mucoviscidose fabriquent une **capsule** polysaccharidique formée d'**alginate** qui rend les colonies muqueuses.

Les *Pseudomonas* sont des germes robustes qui poussent vite, et qui peuvent persister dans des environnements particuliers. Ils sont donc difficiles à éradiquer dans les endroits contaminés, c'est-à-dire les chambres d'hôpital, les dispensaires, les salles d'opération, et certains équipements médicaux comme les appareils d'assistance respiratoire. Ils peuvent même survivre dans certaines solutions antiseptiques utilisées dans la désinfection des instruments et des endoscopes.

Ces germes n'utilisent pas la fermentation, ils tirent leur energie de l'oxydation des sucres. Cependant, de nombreuses souches peuvent pousser en milieu anaérobie en utilisant le nitrate comme accepteur terminal d'électron. Les *Pseudomonas* ont des besoins nutritionnels faibles; ils n'ont besoin que d'ions acétate et d'ammoniaque comme sources de carbone et d'azote. Ces éléments simples sont fournis par un grand nombre de composants organiques, de sorte qu'ils poussent bien dans des milieux très simples, comme la gélose nutritive et les milieux utilisés pour les entérobactéries. Leur caractère quasi omnivore en fait de bons candidats pour l'utilisation industrielle et environnementale, comme le nettoyage des déchets toxiques. Ce fut le cas du premier brevet accordé pour une bactérie génétiquement transformée: un *Pseudomonas* destiné à nettoyer les nappes de pétrole grâce à sa capacité à oxyder les hydrocarbures.

La plupart des *Pseudomonas* (excepté *P. mallei)* sont mobiles, avec un ou plusieurs flagelles polaires. Ils diffèrent en cela des souches d'*Escherichia coli* et d'autres entérobactéries qui ont des flagelles tout autour de la cellule (NdT). En fait, les *Pseudomonas* sont très éloignés, taxonomiquement, des entérobactéries. La plupart produisent une indophénol-oxydase, enzyme qui les rend "oxydase positifs". Ils partagent cette caractéristique avec les *Neisseria* ; quelques autres bactéries cliniquement importantes sont oxydase positives.

Tableau 19.2. Facteurs de virulence de *P. aeruginosa*

Produit	Localisation	Mécanisme d'action	Contribution possible à la virulence
Pili	Polaire	Adhésion	Colonisation
Lipopolysaccharide	Membrane externe	Le lipide A est la portion biologiquement active	Stimule la libération de peptides vasoactifs, active la coagulation; systèmes fibrinolytiques du complément
Flagelle	Polaire	Mobilité	Dissémination
Exotoxine A	Secrétée	ADP-ribosylation de EF-2	Dégâts tissulaires
Exoenzyme S	Secrétée	ADP-ribosylation de plusieurs protéines (mais pas de EF-2)	Dégâts tissulaires
Elastase	Secrétée	Clivage de l'élastine, du collagène, des immuno-globulines, des facteurs du complément, etc.	Dégâts tissulaires
Protéase alcaline	Secrétée	Protéolyse	Dégâts tissulaires
Phospholipase C (hémolysine thermolabile)	Secrétée	Hydrolyse des phospholipides, spécialement ceux contenus dans les membranes des eucaryotes	Dégâts tissulaires entraînant la formation de phosphate inorganique
Phospholipase thermostable	Secrétée	Hydrolyse des phospholipides, spécialement ceux contenus dans les membranes des eucaryotes	Dégâts tissulaires entraînant la formation de phosphate inorganique

Tableau 19.3. Résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques

Exemples d'antibiotiques	Mécanisme d'action	Types de résistance
β-lactamines pénicillines anti-*Pseudomonas* (ticarcilline) céphalosporines (ceftazidime)	Inhibent la formation de ponts peptidiques au niveau de la paroi cellulaire	β-lactamase plasmidique; β-lactamase chromosomique; diminution de l'affinité des protéines liant la pénicilline; altération des porines
Aminosides (tobramycine, gentamycine)	Inhibent la synthèse protéique en agissant au niveau de l'unité ribosomale 30S	Enzymes modifiant les aminosides; altération de la structure du ribosome; diminution de la captation des aminosides
Quinolones (ciprofloxacine)	Inhibent l'ADN gyrase	Mutations au niveau de l'ADN gyrase; altération des protéines de la membrane externe

Les *Pseudomonas* sont résistants à de nombreux antibiotiques utilisés fréquemment, dont les pénicillines et les céphalosporines de première et de deuxième génération, les tétracyclines, le chloramphénicol, et la vancomycine (Tableau 19.3). Les aminosides, les fluoroquinolones, et quelques nouvelles β-lactamines sont habituellement efficaces. Parce que le profil de résistance des souches de *Pseudomonas* varie d'un hôpital à l'autre, et change d'une année sur l'autre, le choix de l'antibiotique doit être basé sur une surveillance continue de la sensibilité des germes.

RENCONTRE ET PORTE D'ENTRÉE

Parce que les *Pseudomonas* vivent dans l'eau et dans le sol, on peut les retrouver sur les légumes et sur les plantes, ou bien dans les robinets d'eau, les égoûts, ou d'autres surfaces humides, sources de contamination. Des éclaboussures d'eau provenant d'un évier contaminé, ou des gouttelettes aspirées à partir d'un tube endotrachéal colonisé peuvent également être responsables d'une contamination. S'ils sont présents en nombre suffisant, les *Pseudomonas* peuvent pénétrer dans la peau, probablement à travers des petites abrasions cutanées. Lorsqu'on prend un bain dans une baignoire contaminée, cela peut entraîner des **folliculites**. Les conditions de température favorables qui sont retrouvées au niveau des baignoires produisent des masses spectaculaires de *Pseudomonas* atteignant jusqu'à 100 millions de bactéries par ml!

P. aeruginosa **n'adhère pas à l'épithélium normal intact**. In vitro, les pili agissent comme des adhésines au niveau des cellules de l'épithélium buccal et trachéal, mais les récepteurs présents à la surface de ces cellules n'ont pas été identifiés. Certains chercheurs ont suggéré que, dans le poumon, la **mucine** pourrait être le site de l'adhésion. Des modèles animaux d'adhésion présentant des lésions de l'épithélium avant exposition aux germes ont fourni des informations. Les épithéliums respiratoires ont été endommagés à l'aide du virus de la grippe, ou par intubation endotrachéale, ou encore par traitement à l'aide de produits chimiques. Les souches piliées ont montré une plus grande adhésion au niveau de l'épithélium trachéal lésé par rapport à d'autres souches identiques non piliées. Ces modèles sont intéressants car ils prennent en considération l'observation clinique selon laquelle les infections à *Pseudomonas* se produisent lorsque l'immunité locale ou générale est altérée. Des approches similaires ont été mises en oeuvre pour étudier les infections des brûlés et de la cornée. L'infection de la cornée survient lorsque celle-ci a été abrasée ou lésée (elle est souvent associée au port de lentilles de contact).

Des modèles animaux appropriés ont été développés pour étudier la pathogénie de quelques-unes de ces infections humaines telles que les infections de la cornée et les brûlures. Développer un modèle animal de l'infection chronique persistante du poumon, telle qu'on la voie dans la mucoviscidose, est plus difficile et illustre l'importance de l'adhésion et de la persistance. Lorsqu'on inocule des *Pseudomonas* en intratrachéal chez l'animal, soit les germes sont éliminés, soit les animaux meurent de pneumonie aiguë. Pour surmonter ce problème, les germes sont incorporés dans des billes de gélose avant instillation. Des changements histologiques qui ressemblent à ceux présents lors de l'infection du poumon dans la mucoviscidose, se produisent alors. Malheureusement, l'introduction artificielle des germes ne permet pas d'élucider les aspects de la rencontre et de la porte d'entrée. La création d'animaux transgéniques, avec un défaut du transport d'ions, sera probablement la clef des recherches sur les aspects précoces de l'infection à *Pseudomonas* dans la mucoviscidose.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Les *Pseudomonas* sont des pathogènes extra-cellulaires typiques. Leur croissance dans les tissus dépend largement de leur capacité à résister à l'ingestion par les polynucléaires neutrophiles. De nombreuses souches possèdent une couche de "slime" polysaccharidique antiphagocytaire et fabriquent des exotoxines cytolytiques. Néanmoins, la faible fréquence des infections à *Pseudomonas* chez les personnes en bonne santé, montre que les phagocytes ont en général le dessus. Les patients, comme celui du Cas clinique 1, qui ont un nombre réduit de polynucléaires neutrophiles circulants, sont à haut risque.

Quel est le facteur qui détermine une colonisation, une infection locale ou une infection systémique, après contact avec *Pseudomonas* ? L'utilisation de souches isogéniques de *Pseudomonas* dans des modèles animaux, a permis d'étudier le rôle d'un produit de gène donné. Les animaux sont infectés par des souches ne différant qu'au niveau d'un seul gène, ce qui permet d'attribuer les différences pathogéniques au produit de ce gène. Dans un modèle chez la souris brûlée, des souches ayant un déficit dans un certain nombre de produits extra-cellulaires (**toxine A, élastase ou exoenzyme S**; Tableau 19.2) persistent dans la blessure mais ne disséminent pas. Les souches qui n'ont pas de flagelles sont également moins virulentes que les souches de type sauvage. Il se peut que les dommages tissulaires provoqués par les toxines et les protéases facilitent la mobilité médiée par les **flagelles** et l'invasion.

Les *Pseudomonas* utilisent plusieurs stratégies pour obtenir de rares nutriments pendant l'infection. Obtenir du fer est vital mais difficile; de fait, la totalité

du fer dans le sérum humain est fortement lié à la transferrine. Les *Pseudomonas* produisent des composés qui lient le fer, ou **sidérophores**; ces derniers entrent en compétition avec la transferrine pour le fer. Une étude rétrospective montre que des patients leucémiques qui ont eu une bactériémie à *P. aeruginosa*, ont une capacité totale de laison du fer plus abaissée qu'un groupe de patients colonisés mais non infectés. La limitation du fer augmente la formation de deux produits extra-cellulaires de *P. aeruginosa*, l'élastase et l'exotoxine A. Ces protéines ont la capacité de détruire les tissus ou créer des conditions (pH bas) qui rendent le fer plus accessible aux germes. Lorsqu'un autre nutriment indispensable, le **phosphate**, est limité, *P. aeruginosa* accroît sa production de phospholipase C. Cette enzyme hydrolyse les phospholipides des membranes cellulaires de l'hôte pour libérer du phosphate sous une forme disponible.

Pour survivre chez l'hôte, les *Pseudomonas* doivent non seulement obtenir des nutriments, mais ils doivent aussi être capables d'échapper aux défenses de l'hôte. Habituellement, les germes ne survivent pas dans le sang, et ils sont la cause de sepsis uniquement chez les patients immunodéprimés, comme dans le Cas clinique 1. Les **polynucléaires neutrophiles** sont impliqués dans le ralentissement de la prolifération des germes, comme on peut le voir dans la plus grande incidence de sepsis à *Pseudomonas* chez les personnes ayant une neutropénie sévère.

Dans la mucoviscidose (Cas clinique 2), les germes se trouvent dans un environnement qui est déficient en défenses normales. Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire est anormal à cause d'un déficit en une protéine régulatrice transmembranaire, de la mucoviscidose (CFTR). Ces patients, sans doute à cause de la deshydratation des sécrétions respiratoires, ont des sécrétions épaisses, tenaces et un affaiblissement du sysème muco-ciliaire, qui débarrasse normalement les poumons des particules inhalées et des bactéries. Les phagocytes fonctionnent normalement et il existe des taux élevés d'anticorps dirigés contre les antigènes des *Pseudomonas* chez la plupart des patients infectés de manière chronique. On a la preuve, cependant que ces anticorps peuvent être déficients dans leur fonction, spécialement dans leur capacité à opsoniser *Pseudomonas*. L'**exopolysaccharide** muqueux ou **alginate** produit par les *Pseudomonas* dans l'infection chronique survenant au cours de la mucoviscidose du poumon, pourrait protéger les germes du système immunitaire. Les souches productrices d'alginate produisent moins de protéase et de toxines que les bactéries non muqueuses. Ces souches muqueuses poussent également plus lentement. Ces inconvénients apparents et l'énergie élevée qui est nécessaire à la bactérie pour produire de l'alginate, doivent être compensés par une plus grande survie dans le poumon du patient atteint de mucoviscidose. *Pseudomonas* attaque aussi les composants du système immunitaire; l'élastase clive le complément et les immunoglobulines, et la protéase alcaline inhibe les activités de l'interféron γ.

LES DOMMAGES

Comme d'autres bactéries Gram négatif, les *Pseudomonas* peuvent provoquer une hypotension et un choc (Cas clinique 1); probablement parce que la paroi des bactéries contient un **lipopolysaccharide** appelé également endotoxine (Chapitre 9). Ces germes fabriquent aussi une grande variété d'exotoxines qui peuvent provoquer une inflammation locale, une destruction tissulaire, et la formation d'abcès (Tableau 19.2). Comme nous l'avons vu précédemment, les lésions tissulaires locales peuvent être nécessaires à l'acquisistion de nutriments par les germes; dans ce cas, les lésions permettent au germe de persister. Elles peuvent aussi servir à la dissémination; les souches qui n'ont pas d'exotoxines ou d'élastase persistent localement dans les brûlures mais ne disséminent pas.

Des études épidémiologiques et des expériences chez l'animal ont montré

l'importance des différents facteurs de virulence (Tableau 19.2). Le mécanisme d'action de certains de ces facteurs est bien connu. L'**exotoxine A** est une toxine du groupe qui inactive les protéines cible de l'hôte en les modifiant par ADP-ribosylation (Chapitre 9). La toxine A des *Pseudomonas* ressemble à la toxine diphtérique. En effet, sa protéine cible est impliquée dans la synthèse protéique de l'hôte, il s'agit du facteur d'élongation 2, ou EF-2. In vivo, cette activité contribue à la morbidité, et à la mortalité, comme le montre la déplétion en EF2 chez les souris infectées.

D'autres composés comme l'**élastase**, ont de multiples activités biologiques parmi lesquelles il a été difficile de mettre en évidence celles qui ont un rôle majeur in vivo. L'élastase clive non seulement l'élastine mais aussi le collagène, les facteurs du complément, et les immunoglobulines. Outre le fait qu'elle provoque directement des lésions tissulaires par ces activités, l'élastase pourrait augmenter la sensibilité à la destruction tissulaire par l'élastase des polynucléaires neutrophiles car elle clive l'inhibiteur de l'α_1-protéinase et d'autres inhibiteurs de protéinase. Récemment, on a mis en évidence une deuxième protéase qui clive l'élastine.

L'issue de l'infection à *Pseudomonas* dépend de sa nature et de sa gravité, de l'état des défenses de l'hôte, de la rapidité avec laquelle le traitement est instauré et de son efficacité. Une bactériémie importante chez un patient neutropénique est à l'origine d'un taux de mortalité de 50 à 70%. En ce qui concerne les endocardites à *Pseudomonas*, le taux de mortalité est supérieur à 50%.

DIAGNOSTIC, PRÉVENTION ET TRAITEMENT

P. aeruginosa est facilement cultivé et identifié par le laboratoire de microbiologie. La connaissance des profils de sensibilité et de résistance qui prévalent dans un hôpital permet de mettre en oeuvre un traitement empirique en attendant les résultats de la culture et de l'antibiogramme. Ce germe étant connu pour sa capacité à développer des résistances aux antibiotiques (Tableau 19.3) même après le premier traitement, on associe en général deux antibiotiques. La capacité de Pseudomonas à acquérir des résistance vis-à-vis des antibiotiques, ainsi que sa capacité à résister à de nombreux agents désinfectants d'usage fréquent, contribuent au maintien de ce germe dans l'environnement hospitalier. Des mesures de contrôle de l'infection devraient permettre de prévenir certaines des infections nosocomiales provoquées par ce germe.

CONCLUSIONS

P. aeruginosa est le modèle de pathogène opportuniste de l'environnement. Il y est abondant, provoquant des maladies surtout chez les patients ayant des défenses affaiblies. Occasionnellement, il surmonte les défenses de personnes en bonne santé, mais seulement si la taille de l'inoculum est importante. La prévention et le traitement des infections à *Pseudomonas* chez les patients débilités par une maladie sous-jacente, est un objectif important de la médecine moderne.

Questions d'évaluation

1. Décrire les caractéristiques microbiologiques des *Pseudomonas*
2. Quels sont les principaux syndromes cliniques causés par *P. aeruginosa* ?
3. Quels sont les types de patients le plus souvent infectés?
4. Décrire quelques-uns des facteurs de virulence de ces germes
5. Enumérer quelques problèmes thérapeutiques rencontrés au cours des infections à *Pseudomonas*.

LECTURES SUGGÉRÉES

Nicas TI, Iglewski BH. The contribution of exoproducts to virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. Can J Microbiol 1985;31:387-392.

Prince A. Antibiotic resistance of *Pseudomonas* species. J Pediatr 1986;108: 830-834.

Teres D, Schweers P, Bushnell LS, et al. Sources of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a respiratory/surgical intensive-therapy unit. Lancet 1973;1: 415-417.

Thomassen MJ, Demko CA, Doershuk CF. Cystic fibrosis: a review of pulmonary infection and interventions. Pediatr Pulmonol 1987.

20 Bordetella pertussis et la coqueluche

Arnold L. Smith

Bordetella pertussis, agent de la coqueluche, est retrouvé dans les cellules épithéliales des bronchioles des malades. Ce bacille Gram négatif fabrique de puissantes toxines qui pénètrent dans les tissus, détruisent les cellules, immobilisent les cils, et provoquent l'accumulation d'un mucus épais dans les voies aériennes. La toux caractéristique est probablement due à la sensibilisation des récepteurs de la toux par une toxine, au niveau de la trachée, et aux efforts du patient pour expectorer le mucus. Le vaccin associé administré aux enfants est constitué de bactéries tuées, entières, de *B. pertussis*, et d'anatoxines diphtérique et tétanique. C'est le composant *pertussis* qui est responsable de quelques-uns des rares effets secondaires du vaccin.

CAS CLINIQUE 1

Huit jours après sa naissance, P. est emmenée chez le médecin de famille pour une visite et pour sa première vaccination. Celle-ci est retardée d'un mois parce que l'enfant a un léger rhume et que son nez coule. C'est probablement une de ses soeurs ou son grand-père, qui vit avec elle, qui l'ont contaminée, car tous ont été enrhumés récemment. Par la suite, P. se met à renifler et à tousser. Il semble que le moindre bruit provoque une quinte de toux chez elle. Sa mère s'inquiète lorsque P. devient cyanosée à la suite d'une quinte de toux, et qu'elle se met à vomir. Plus tard, lorsque le médecin l'examine, P. a une quinte de toux sèche, puis elle vomit et a du mal à reprendre son souffle. L'enfant a la coqueluche et doit être hospitalisée.

Les examens de laboratoire montrent une hyperleucocytose, avec hyperlymphocytose. B. pertussis, *l'agent de la coqueluche, est mis en évidence dans un prélèvement nasopharyngé, par immunofluorescence directe.*

La mère de P. se pose les questions suivantes:

- La coqueluche est-elle une maladie dangereuse?
- Pourquoi le médecin était-il sûr de son diagnostic?
- Où P. a-t-elle attrapé cette maladie?
- Les antibiotiques vont-ils améliorer son état de santé?
- Quand peut-elle être vaccinée?

Pour répondre à ces questions, il faut connaître les notions suivantes:

- L'épidémiologie de *B. pertussis*;

- La physiopathologie de la maladie;
- Les avantages et les inconvénients de la vaccination;
- Le diagnostic de la coqueluche.

La coqueluche, est une maladie infantile sévère qui a été presque totalement éradiquée grâce à la vaccination. Les vaccins sont constitués de souches de *B. pertussis* tuées. Ces dernières années, le nombre d'enfants non vaccinés a augmenté. Il s'en est suivi un accroissement du nombre de cas de coqueluche aux U.S.A. En 1981, l'incidence de la coqueluche, chez les enfants, était de 0,5 / 100.000. En 1985, le chiffre était multiplié par trois et l'incidence atteignait donc 1,5 / 100.000.

La coqueluche est une maladie importante pour trois raisons:

- Elle est très contagieuse chez les enfants de moins de 1 an.
- Elle peut être mortelle chez l'enfant ayant un terrain favorisant les problèmes cardiaques et pulmonaires.
- Elle peut entraîner des séquelles neurologiques.

Les manifestations locales de la coqueluche sont celles de la bronchite. Ce sont : l'accumulation de mucus, la présence de cellules inflammatoires, de bactéries et de cellules épithéliales mortes, au niveau des voies aériennes. L'appareil mucociliaire est affaibli par les lésions des cellules épithéliales ciliaires et la toux est plus facilement déclenchée à cause de la sensibilisation des récepteurs de la toux. Il en résulte une toux violente qui donne son nom à la maladie. En outre, le patient atteint de coqueluche présente des manifestations systémiques, à type de petite fièvre, de malaises, et une lymphocytose. Le fait de s'alimenter peut déclencher une quinte de toux chez les enfants, ce qui rend difficile la prise de repas. Il peut s'en suivre une déshydratation.

BORDETELLA

Les *Bordetella* sont de petits bacilles Gram négatif, aérobies stricts qui appartiennent au groupe des bactéries à culture difficile comme *Haemophilus*. Elles sont cultivées sur des milieux complexes à base de sang, contenant en plus des acides gras saturés et des composés inhibiteurs. Les *Bordetella* sont aussi très sensibles aux agents chimiques et physiques de l'environnement et ne survivent pas longtemps à l'extérieur de l'organisme.

B. pertussis possède des adhésines spécifiques qui lui permettent de se fixer sur les cellules épithéliales du tractus respiratoire. Elle fabrique des exotoxines qui pénètrent dans les cellules de l'hôte et qui provoquent les signes et les symptômes de la maladie. Comme les autres bactéries Gram négatif, *B. pertussis* possède une endotoxine, qui est probablement responsable de la fièvre et aussi d'autres signes de la maladie (Tableau 20.1).

LA RENCONTRE

On pense que ces bactéries fragiles sont des pathogènes exclusivement humains car elles ne survivent pas dans l'environnement et ne sont pas connues pour infecter d'autres espèces animales. On ne connaît pas vraiment leur réservoir car on les isole rarement du nasopharynx des sujets sains. La difficulté à isoler *B. pertussis* peut être due au fait que la bactérie pénètre dans les cellules épithéliales respiratoires des porteurs. C'est le renouvellement des cellules épithéliales qui

Tableau 20.1. Principales toxines et facteurs de virulence de *B. pertussis*

Nom	Nature chimique	Site d'action	Activités biochimiques	Effets physiologiques
Toxine de *pertussis*	Protéine	Local et systémique	ADP-ribosylation d'une protéine	Diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, la phagocytose, et l'activité bactéricide; encéphalopathie, lymphocytose; hypoglycémie
Adénylate-cyclase	Protéine	Local	Convertit l'ATP en AMPc	La sensibilisation à l'histamine imite l'activité de la toxine de *pertussis* sur les polynucléaires neutrophiles; augmente la perméabilité capillaire entraînant l'apparition d'un oedème
Cytotoxine trachéale	Muréine	Local	?	Détruit les cellules épithéliales respiratoires ciliées; adjuvant
Endotoxine	Lipopolysaccharide	Systémique	?	Fièvre; adjuvant
Pili (fimbriae)	Protéine	Local	?	Facilite l'adhérence à l'épithélium respiratoire
Hémagglutine filamenteuse	Protéine	Local	?	Fixe les bactéries aux cils
Hémolysine	?	Local	?	Cytotoxique pour l'épithélium respiratoire

serait à l'origine de la libération des bactéries séquestrées et de leur transmission. Ces germes sont extrêmement contagieux et peuvent toucher jusqu'à 90% des membres d'une famille non vaccinée.

La coqueluche peut passer inaperçue car les symptômes classiques de la maladie dépendent de l'état immunitaire. Les enfants jeunes ont une toux sèche, paroxystique, avec vomissements et détresse respiratoire. Chez les jeunes de plus de 15 ans, la maladie peut-être confondue avec une légère atteinte respiratoire d'origine virale, sans toux. La manifestation la plus légère de la coqueluche peut être attribuée à une résistance de l'hôte due à la vaccination ou à une infection antérieure. Il est donc important que le médecin qui traite un enfant, comme dans le cas de P. (Cas clinique 1), se renseigne sur les antécédents médicaux des autres membres de la famille, afin de les prévenir qu'ils peuvent attraper la coqueluche s'ils ne l'ont pas encore eu. Il faut noter que l'épidémiologie de cette maladie n'est pas toujours très claire car les registres des vaccinations contre les maladies infantiles sont souvent mal tenus

LA PORTE D'ENTRÉ

B. pertussis pénètre dans la trachée et dans les bronches par inhalation. Les micro-organismes se fixent aux cils des cellules épithéliales des voies aériennes et sont rarement retrouvés ailleurs (Fig. 20.1 et 20.2). Au cours de la coqueluche, les bactéries n'envahissent pas les tissus et restent strictement extra-cellulaires; d'autres maladies bactériennes possèdent cette caractéristique comme la diphtérie et le choléra (NdT). Le fort tropisme de *B. pertussis* pour l'épithélium cilié du tractus respiratoire pourrait être dû aux interactions spécifiques existant entre les adhésines de *pertussis* (qui sont encore incomplètement caractérisées) et les récepteurs des cellules des tissus. Ces derniers sont probablement des glycoprotéines. Le Tableau 20.2 décrit une expérience suggérant que le ligand de la bactérie est une protéine sensible à la trypsine et que les récepteurs des cellules contiennent des sucres.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Les premières étapes de la coqueluche entraînent une légère réponse inflammatoire au niveau de la sous-muqueuse, qui se manifeste cliniquement par une

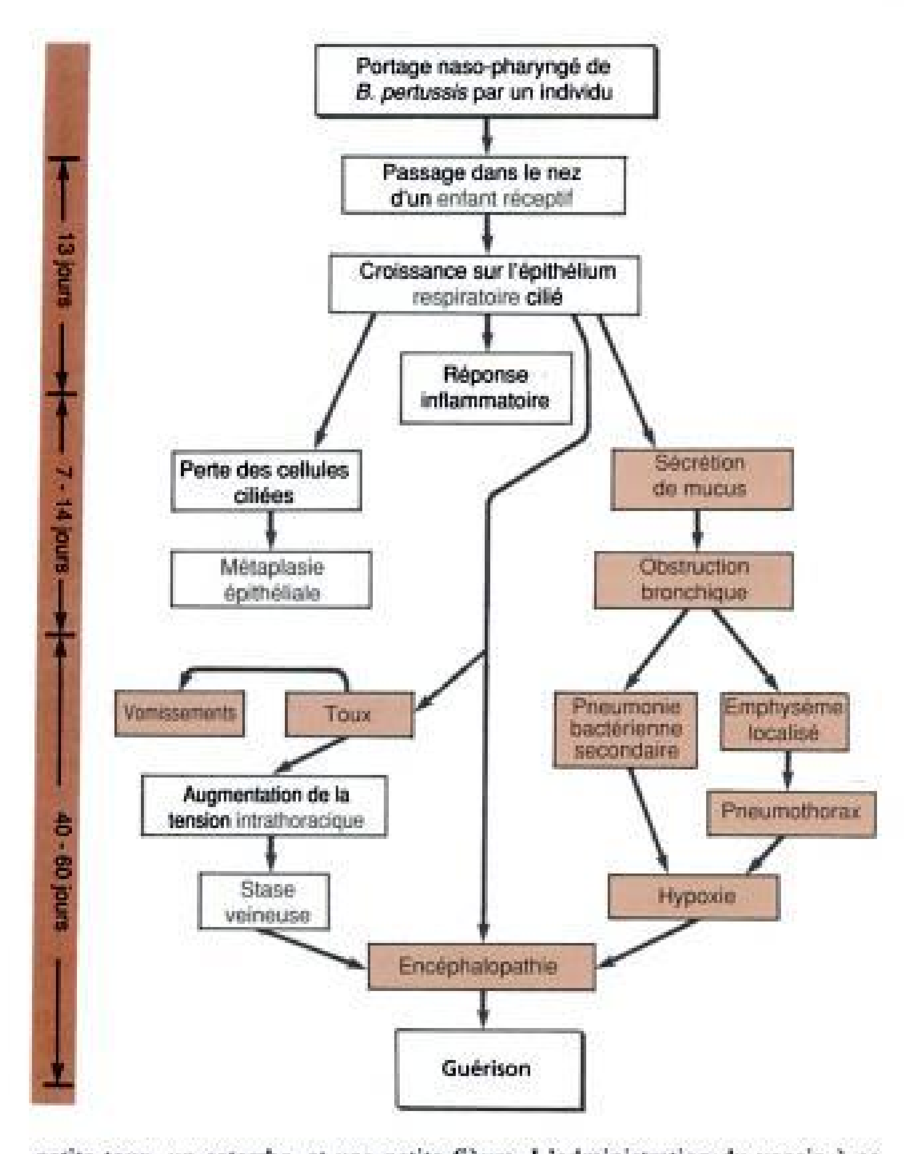


Figure 20.1. Pathogénie de *B. pertussis*

petite toux, un catarrhe, et une petite fièvre. L'administration du vaccin à ce moment de la maladie, n'est pas recommandée. En effet, à ce stade, dit catarrhal, les germes se multiplient rapidement, diffusent et en quelques jours, ils forment des paquets pris entre les cils et le mucus épais (Fig. 20.2). Alors que l'épithélium reste intact, la sous-muqueuse, quant à elle, devient de plus en plus enflammée ainsi que les ganglions péribronchiques. L'hyperplasie réactive des ganglions indique que des produits bactériens transitent à ce niveau, au cours de leur transport jusqu'à la lumière bronchique. Dans les infections prolongées, il peut aussi se produire une destruction des cellules épithéliales respiratoires, ce qui traduit une inflammation sous-épithéliale.

Environ 3 semaines après l'entrée des germes, la toux devient intense et incontrôlable. Les quintes de toux sont suivies d'une inspiration forcée caractéristique (ressemblant au chant du coq). L'aggravation de la maladie, qui peut alors être fatale, est due surtout à une toux asynchrone, entraînant une perturbation de la physiologie cardio-respiratoire. Cette toux persiste avec une gravité variable pendant 2 autres mois. Elle résulte des efforts de l'organisme pour débarrasser les voies aériennes des grosses quantités de materiel qui s'accumulent sur l'épithélium lorsque l'appareil muco-ciliaire fonctionne mal (Chapitre 45); cette toux a également pour cause la sensibilisation des récepteurs de la toux.



Figure 20.2. Adhésion de *B. pertussis* à des cellules épithéliales respiratoires dilatées (image en microscopie électronique). Remarquez le groupe de bactéries fixées à la cellule épithéliale partiellement détachée de la membrane.

Tableau 20.2. Effet du prétraitement des bactéries ou des cellules ciliées sur l'attachement cellulaire de *B. pertussis*

Traitement	des bactéries	des cellules
Trypsine	Diminution	Aucun effet
Anticorps anti-adhésines de *B. pertussis*	Diminution	Aucun effet
Sucres spécifiques	Aucun effet	Diminution de l'adhérence
Périodate	Aucun effet	Diminution de l'adhérence

Paradigme: regulation globale de la virulence - Comment *B. pertussis* reconnaît-il l'environnement dans lequel il se trouve?

B. pertussis peut être isolé durant la phase catarrhale de la coqueluche, mais les chances d'isolement diminuent progressivement dans le temps, souvent, à mesure que les symptômes apparaissent. En outre, les souches de *B. pertussis* isolées en début de maladie sont souvent différentes de celles qui sont isolées plus tardivement. Les isolats précoces ont des colonies de morphologie différente, elles produisent diverses toxines (adénylate-cyclase, toxine de *pertussis*, toxine dermonécrotique, et hémolysine) et possèdent des composants de surface qui aident probablement la bactérie à établir l'infection (pili, hémagglutinine filamenteuse, capsule, et plusieurs protéines particulières de la membrane externe). Ces facteurs de virulence permettent aux bactéries d'infecter un autre individu sensible. Ainsi, *B. pertussis* alterne-t-il entre deux états différents, virulent et non virulent. Les souches de *B. pertussis* virulentes deviennent rapidement non virulentes si on les fait pousser à 25°C (température proche de la température du nez), plutôt qu'à 37°C (température du corps humain). La virulence réapparaît lorsqu'on fait pousser les souches à 37°C. Les concentrations de magnésium et d'acide nicotinique modifient aussi l'état de virulence.

Le passage de l'état avirulent à l'état virulent est sous le contrôle d'un **gène régulateur central**. Lorsque la bactérie perçoit une baisse de température (25°C), une vingtaine de gènes sont exprimés. La synthèse de toxines et d'autres facteurs de virulence n'est pas continue et certains antigènes de surface ne sont plus exprimés. Les souches avirulentes persistent dans le nez car elles ne suscitent pas une réponse importante de l'hôte et qu'elles n'expriment pas d'antigènes associés à la virulence contre lesquels l'hôte va produire des anticorps. Cette stratégie favorise le portage prolongé et la diffusion de la bactérie à une autre personne sensible.

Pour que *B. pertussis* modifie sa virulence en réponse aux stimuli de l'environnement, elle doit être capable de percevoir les changements survenus dans cet environnement. Comme d'autres bactéries, *B. pertussis* possède un mécanisme de transduction du signal, c'est-à-dire qui convertit un signal de l'environnement (ex: changement de température ou de concentration de magnésium ou d'acide nicotinique) en l'expression de certains gènes. La transduction du signal est un phénomène général qui requiert deux activités, souvent médiées par deux protéines distinctes (Fig. 20.3). Ces deux composés sont les suivants:

- Le **transmetteur sensoriel** qui est affecté par les changements de l'environnement et se transforme en protéine kinase active; dans l'état actif, la kinase est capable de phosphoryler le deuxième composant,
- La **protéine de régulation de la réponse**, qui régule l'expression des gènes spécifiques.

Les transmetteurs sensoriels sont des protéines transmembranaires qui, chez les bactéries Gram négatif, se projettent, de la surface de la membrane cytoplasmique dans l'espace périplasmique. Lorsque la portion externe ou sensorielle du transmetteur sensoriel détecte un changement dans l'environ-

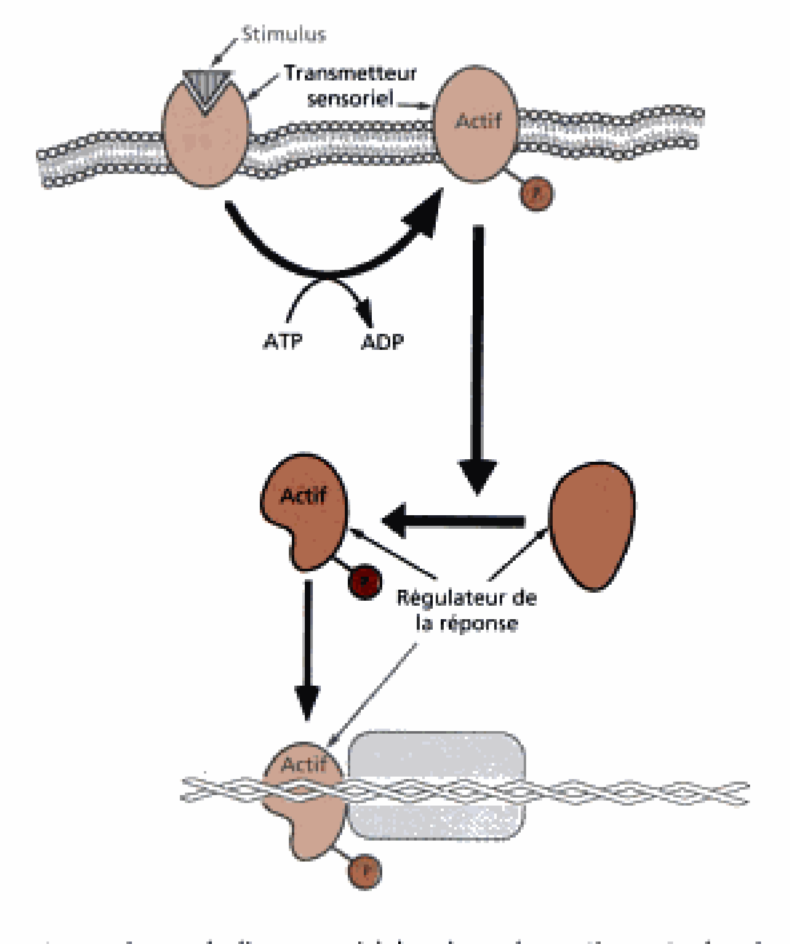


Figure 20.3. Le système de régulation à deux composantes pour la transduction du signal. Le transmetteur sensoriel est activé par un signal et se transforme en une protéine kinase active capable de phosphoryler un régulateur de la réponse. Sous forme phosphorylée, la protéine régulatrice agit sur l'ADN pour permettre ou pour empêcher l'expression d'un groupe spécifique de gènes.

nement, au niveau de l'espace périplasmique, la portion cytoplasmique transmet le signal à un régulateur de la réponse qui agit sur l'expression du gène. La transduction du signal consiste en une phosphorylation du régulateur de la réponse, qui intervient soit en tant que répresseur, soit en tant qu'activateur (selon l'opéron).

Dans le cas de *B. pertussis*, la protéine régulatrice de la réponse, une fois phosphorylée à 37°C, devient un activateur de la transcription d'un groupe de gènes de virulence. Au contraire, à 25°C, le transmetteur sensoriel est inactif, le régulateur de la réponse n'est pas phosphorylé, et les gènes de virulence ne sont pas transcrits (Fig. 20.3).

Ce système de **régulation globale** de la virulence par des signaux provenant de l'environnement, est retrouvé chez d'autres pathogènes. Ainsi, *Vibrio cholerae* et *Corynebacterium diphteriae* ont des systèmes de régulation à deux composantes. Des portions de molécules jouant le rôle de transmetteur ou de receveur sont conservées chez plusieurs espèces bactériennes. Chez les salmonelles, les shigelles et les *Yersinia*, les gènes de virulence sont aussi régulés par la température, par l'intermédiaire d'un système régulatoire similaire, à deux composantes.

LES DOMMAGES

B. pertussis possède un arsenal impressionnant de facteurs de virulence (Tableau 20.1). L'un des plus importants, la toxine de *pertussis*, ressemble à la toxine du choléra dans la mesure où elle agit sur le métabolisme de l'**AMP cyclique**. C'est également une **toxine A - B**, formée d'une sous-unité A («active») et d'une sous-unité B («binding») (Chapitre 9). La toxine se fixe sur les cellules de l'hôte par l'intermédiaire de la sous-unité B, ce qui permet au fragment A de pénétrer et d'agir dans le cytoplasme. Comme la toxine cholérique, la toxine diphtérique et l'exotoxine A de *Pseudomonas*, la toxine de *pertussis* est aussi une

ADP-ribosyl-transférase; elle coupe la portion nicotinamide du NAD et attache l'ADP-ribose (adénosine -diphosphoribose) restant aux protéines de l'hôte cellulaire (Chapitre 9). L'un des changements physiologiques les plus frappants de la coqueluche, la lymphocytose périphérique, est due à la toxine de *pertussis*. Comme pour la toxine cholérique, l'une des protéines cibles des cellules de l'hôte pour l'ADP-ribosylation, est une protéine G impliquée dans la régulation de l'adénylate-cyclase. L'ADP-ribosylation de cette enzyme entraîne une augmentation de l'AMP cyclique, ce qui inhibe plusieurs fonctions des polynucléaires neutrophiles, telles que le chimiotactisme et le «burst» oxydatif. Par ailleurs, *B. pertussis* sécrète une **adénylate-cyclase extra-cellulaire** qui peut pénétrer dans les cellules de l'hôte et accroître leur contenu en AMP cyclique.

Les lésions locales sont probablement causées par une **cytotoxine trachéale,** qui détruit spécifiquement les cellules ciliées, et conduit à leur extrusion de l'épithélium. Curieusement, cette exotoxine n'est pas une protéine, son origine biochimique n'est pas connue. Elle est constituée d'une portion de muréine de la paroi dont elle pourrait être issue (Fig. 20.4). Un composé similaire est fabriqué par les gonocoques (Chapitre 14) et agit de façon analogue en détruisant les cellules épithéliales ciliées au niveau des trompes de Fallope. Il est probable que la cytotoxine trachéale ne soit pas la seule impliquée dans des lésions locales, mais qu'interviennent également d'autres substances élaborées par ces bactéries. *B. pertussis* produit aussi une hémolysine qui peut être cytotoxique pour les cellules humaines nucléées. Ainsi, existe-t-il beaucoup de mécanismes par lesquels les bactéries créent des lésions locales.

Les anticorps préexistant produits par des infections antérieures ou par la vaccination, empêchent l'apparition de la maladie, surtout si ce sont des IgA. Cependant, une fois la maladie installée, ils jouent probablement un rôle moins important. Une fois que les exotoxines ont pénétré dans les cellules cibles, elles deviennent inaccessibles pour les anticorps.

DIAGNOSTIC

La coqueluche est une maladie peu fréquente dans les pays où le vaccin est largement utilisé. C'est la raison pour laquelle ni les médecins, ni les laboratoires ne font facilement le diagnostic de cette maladie, et ceci même si les symptômes cliniques sont évocateurs. Il est important de se rappeler que le diagnostic de *B. pertussis* au laboratoire, est difficile car le nombre de germes diminue lorsque les symptômes augmentent. Ainsi, *B. pertussis* ne pourra-t-il être cultivé que chez un nombre réduit de patients.

Les prélèvements effectués en vue de la culture devront être prélevés avec soin pour minimiser les contaminations possibles par des bactéries commensales de la gorge. Un petit écouvillon est placé au niveau de la paroi postérieure du

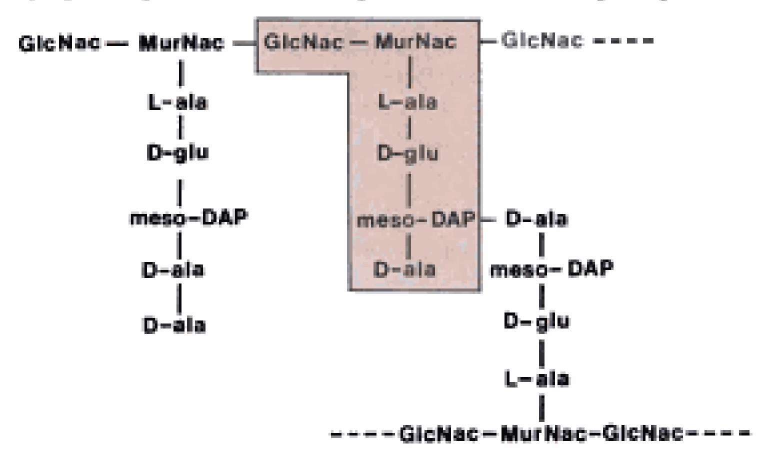


Figure 20.4. Portion de la muréine de la paroi cellulaire qui ressemble à la structure de la cytotoxine trachéale. *GlcNac* = N-acétylglucosamine; *MurNac* = Acide N- acétyl-muramique; *meso-DAP* = Acide méso-diaminopimélique; *ala* = alanine; *glu* = acide glutamique.

pharynx et on demande au patient de tousser. L'écouvillon est souvent traité avec un goutte de pénicilline pour tuer d'autres bactéries qui pourraient être sensibles à cet antibiotique (*B. pertussis* est résistant à la pénicilline). L'écouvillon est ensuite appliqué sur une boîte de gélose contenant un milieu appelé milieu de Bordet et Gengou; la boîte est incubée 2 à 3 jours. Une identification des germes peut ensuite être effectuée à l'aide de sérums spécifiques.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Le vaccin contre *B. pertussis* est constitué d'une suspension de *B. pertussis* tués mélangée avec des anatoxines diphtérique et tétanique purifiées. Cette suspension contient les différentes toxines de *pertussis*, en quantités variables car elles ne sont pas libérées de la même façon par les bactéries. On trouve également des pili dans cette préparation.

Les effets secondaires associés à l'utilisation du vaccin DPT ont été attribués largement à *pertussis* et non aux autres composants du vaccin. Ce dernier peut donner trois types de complications:

- De la fièvre, des malaises, et des douleurs au site de l'injection sont observés chez 20% des enfants vaccinés. C'est un phénomène courant quand on utilise des vaccins préparés à partir de bactéries entières contenant de la muréine, du lipopolysaccharide de bactéries Gram négatif (LPS), et d'autres substances qui déclenchent une réponse inflammatoire.
- Des convulsions apparaissent chez environ 2000 enfants vaccinés. Cela peut ne pas représenter la véritable incidence car un petit nombre d'enfants, environ un sur 30.000, souffre de convulsions spontanées ou idiopathiques et certains enfants feront de toutes les façons des crises avec de la fièvre indépendemment du vaccin.
- Des réactions nerveuses centrales plus sérieuses surviennent rarement; le taux est estimé à 1 enfant sur 110.000 enfants vaccinés. Quel serait ce taux de complications dans une population similaire qui ne serait pas vaccinée? Une telle comparaison n'a pas été faite dans les pays où le vaccin est largement utilisé.

Pour évaluer l'intérêt de la vaccination, les risques de complications sévères doivent être mis en balance avec les bénéfices indiscutables du vaccin c'est-à-dire l'éradication de la coqueluche. De nombreux épidémiologistes sont convaincus que la vaccination devrait être étendue. En fait, il existe dans tous les états des U.S.A., des lois qui exigent la vaccination des enfants contre la coqueluche. La vaccination est obligatoire avant d'aller à l'école, ou, dans certaines zones, dans des crèches. Dans des cas très particuliers, la plupart des états autorisent des exemptions pour raisons médicales. Par exemple, le vaccin ne devrait pas être donné aux enfants qui sont un peu affaiblis, ou ceux qui prennent des antihistaminiques, ou d'autres types de médication. Le vaccin est en général administré en trois injections sur 2 mois. Si l'enfant réagit mal à la première injection, le traitement doit être interrompu.

Des efforts considérables sont mis en oeuvre, actuellement, pour rendre le vaccin inoffensif. Si l'on connaissait l'immunogène protecteur spécifique de la coqueluche, on n'aurait pas besoin d'utiliser la bactérie entière. Certains des effets secondaires seraient dûs à des constituants bactériens autres que ceux nécessaires à la stimulation de la réponse protective. On pourrait retirer ces «impuretés» pour préparer un vaccin purifié. Mais il se peut aussi que ce soit la toxine *pertussis* purifiée qui soit responsable de quelques-uns des effets secondaires de la toxine. En outre, la protéine est un adjuvant immunologique et elle pourrait contribuer à l'immunogénicité des autres composants du vaccin DPT. La vaccination contre la coqueluche est donc un problème complexe.

CONCLUSIONS

Jusqu'à ce qu'un vaccin plus sûr soit disponible, la coqueluche continuera à être un sérieux problème médical. Il y a, cependant, beaucoup à apprendre des aspects spécifiques de la pathogénie de *B. pertussis*. Ce dernier est un agent pathogène "superficiel", qui pénètre rarement dans les tissus profonds. Il produit toute une série de toxines puissantes, qui fonctionnent pour la plupart en s'opposant aux mécanismes de défense du tractus respiratoire inférieur.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les manifestations de la coqueluche qui peuvent être directement liées à la localisation des bactéries dans l'organisme?
2. Comment *B. pertussis* peut-il provoquer des symptômes systémiques, étant donné sa localisation superficielle?
3. Décrire les activités des principales toxines de *B. pertussis*.
4. Discuter des avantages et des inconvénients des composants du vaccin DPT.
5. Il est peu probable que la coqueluche soit un jour éradiquée de la surface de la terre. Pourquoi?

LECTURES SUGGÉRÉES

Goldman WE. ***Bordetella pertussis*** **tracheal cytotoxin: damage to the epithelium. In: Leive L, ed. Microbiology—1986. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1986:70-74.**

Hewlett EL, Weiss AA. Conclusions. In: Leive L, ed. Microbiology—1986. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1986:79.

Hewlett EL, Weiss AA. *Pertussis* toxin: mechanisms of action, biological effects, and roles in clinical pertussis. In: Leive L, ed. Microbiology—1986. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1986:75-78.

Miller JF, Mekalanos JJ, Falkow S. Coordinate regulation and sensory transduction in the control of bacterial virulence. Science 1989;243: 916-922.

Pittman, M. The concept of pertussis as a toxin mediated disease. Pediatr Infect Dis 1984;3:467-486.

Tuomanen E. Adherence of *Bordetella pertussis* to human cilia: implications for disease prevention and therapy. In: Leive L, ed. Microbiology—1986. Washington, DC: American Society of Microbiology, 1986;59-64.

Weiss AA, Hewlett EL. Virulence factors of *Bordetella pertussis*. Ann Rev Microbiol 1986;40:661-686.

21 Les bactéries du genre *clostridium*

Sherwood L. Gorbach

Les *Clostridium* sont des bacilles Gram positif, responsables de différentes maladies sans relation les unes avec les autres et caractérisées par des manifestations cliniques spécifiques. On peut citer la **colite pseudomembraneuse** (maladie inflammatoire du colon), le **botulisme**, le **tétanos**, des infections des tissus mous avec invasion du muscle (**gangrène gazeuse** et **cellulite** - infection du tissu conjonctif sous-cutané), et des **intoxications alimentaires**. Beaucoup de ces maladies dues à des bactéries du genre *Clostridium* sont graves et mortelles. Toutes sont causées par des **exotoxines** sécrétées par ces bactéries. Dans le cas du botulisme, on contracte la maladie en mangeant de la nourriture contaminée par la toxine, cette dernière générant des symptômes cliniques sans qu'il y ait de colonisation et d'invasion par le germe.

CAS CLINIQUE

Un homme de 81 ans est hospitalisé avec une histoire de fièvre à 38.5°C qui dure depuis 5 jours . Son état confus et son manque d'autonomie l'avaient conduit dans un maison de retraite depuis 3 ans. Il était cependant capable de s'habiller tout seul et de se promener dans le jardin jusqu'à la semaine qui a précédé son admission à l'hôpital, au cours de laquelle il s'est plaint de faiblesse et n'a pas pu sortir de son lit. A l'exception d'une infection urinaire survenue 4 semaines plus tôt, pour laquelle il a été traité par de l'ampicilline pendant 10 jours, il n'avait rien eu de particulier.

A l'examen clinique, il semble confus et plutôt insatisfait des changements qui ont eu lieu dans son environnement. Il est incapable de raconter ce qui lui est arrivé et ne peut répondre aux questions concernant sa forme habituelle. Il a 39°C de fièvre; les autres signes vitaux sont normaux. A l'exception d'une légère déshydratation, il ne présente aucun signe de localisation. L'examen de l'abdomen est normal.

Le lendemain, lors de la visite, le medecin est interrompu par l'infirmière qui les informe que le patient a émis deux fois des gaz pendant la nuit, ce qui se renouvelle au cours de la palpation de l'abdomen du patient.

Un échantillon de selles est envoyé au laboratoire, qui en 24 heures, rend un test positif pour la toxine de C. difficile. *Le malade reçoit de la vancomycine, traitement spécifique des diarrhées dues à* C. difficile. *Il devient apyrétique en 36 heures, et il rentre chez lui sans autre examen de laboratoire au bout de 72 heures.*

Questions suscitées par ce cas clinique:

1. Pourquoi la notion de traitement préalable à l'ampicilline a-t-elle conduit au diagnostic?

2. Quel est le rôle de la maison de retraite dans l'apparition de cette maladie?
3. Quel est le rôle des spores de *C. difficile* dans le déroulement de la maladie?

C. difficile est une bactérie Gram positif, anaérobie, qui produit des spores, identifiée pour la première fois en 1935. Comme son nom l'indique, elle est difficile à faire pousser. Bien qu'isolée à l'occasion dans les hémocultures et dans les blessures, ce n'est qu'en 1977 qu'elle est reconnue comme responsable de diarrhées dues à une maladie ulcérative du gros intestin, la **colite pseudomembraneuse** (**PMC**). Depuis lors, ce germe a été associé à un large spectre de désordres intestinaux dûs aux traitements antibiotiques, pouvant aller du portage asymptomatique, à la PMC fulminante mortelle, en passant par la diarrhée légère ou modérée.

On trouve la bactérie dans le gros intestin, chez l'homme, où elle a tendance à rester dans un état quiescent, en petite quantité. On peut aussi la retrouver dans l'environnement, spécialement dans les hôpitaux. En cas de conditions difficiles, la bactérie retourne à la forme sporulée hautement résistante. Les spores peuvent être cultivées à partir du sol, du bassin, ou des toilettes, ou encore à partir de prélèvements effectués dans une chambre d'hôpital occupée par un patient ayant du *C. difficile* dans ses selles, ainsi qu'à partir des mains et des vêtements du personnel médical et infirmier. La transmission se fait par l'intermédiaire de la spore, qui est très difficile à éradiquer de l'environnement. *C. difficile* est la cause la plus fréquente des **diarrhées acquises à l'hôpital**. Dans les maisons de retraite où les patients séjournent habituellement longtemps, 20 à 30% des résidents sont colonisés de façon non symptomatique par *C. difficile*.

L'une des caractéristiques les plus importantes des diarrhées provoquées par *C. difficile* est qu'elles sont associées à la prise d'antibiotiques. La plupart des patients symptomatiques ont reçu des antibiotiques récemment. Tous les antibiotiques ont été impliqués; cependant les plus courants sont les céphalosporines, l'ampicilline et la clindamycine. (Cet ordre reflète la fréquence d'utilisation de ces antibiotiques en pratique clinique; en fait, c'est la clindamycine qui est associée à l'incidence de la maladie la plus élevée).

Le risque associé à l'utilisation d'un antibiotique particulier n'est pas nécessairement lié à son activité contre *C. difficile*. L'ampicilline, par exemple, est active in vitro contre toutes les souches de *C. difficile* alors que la clindamycine n'est active que sur les deux tiers des souches, pourtant cette dernière est associée à un risque supérieur. Ce paradoxe apparent est lié à la résistance relative des spores de *C. difficile* à presque tous les antibiotiques. La première étape de la diarrhée à *C. difficile* associée à la prise d'antibiotiques, se manifeste par une disparition de la flore normale sous l'action des antibiotiques, avec persistence des spores de *C. difficile*. La clindamycine a la capacité de supprimer les bactéries anaérobies présentes dans la flore; ces bactéries étant les plus représentées, cela pourrait expliquer le risque élevé d'apparition de la maladie après utilisation de l'antibiotique. Soit *C. difficile* est déjà présent dans la flore, soit, il est acquis à partir de l'environnement hospitalier au cours d'un traitement antibiotique. L'antibiotique sélectionne la forme sporulée de la bactérie. Au cours du traitement antibiotique ou après celui-ci, les spores germent , la forme végétative de *C. difficile* se développe en grandes quantités et produit sa toxine. Lorsque la toxine atteint un seuil critique dans le gros intestin, la diarrhée apparaît.

Comme d'autres infections gastro-intestinales liées à l'action d'une toxine (notamment, les diarrhées causées par *Vibrio cholerae* et par les *Escherichia coli* toxinogènes), il n'y a pas d'invasion bactérienne de la paroi intestinale au cours de la diarrhée à *C. difficile*. La bactérie élabore dans la lumière intestinale des toxines qui provoquent des lésions au niveau des cellules bordantes de la paroi intestinale. Les toxines les plus importantes sont appelées toxines A et B. La **toxine A** entraîne une production de liquide et elle provoque des lésions au niveau

de la muqueuse du gros intestin, elle est aussi responsable des signes cliniques. La **toxine B** est une cytotoxine qui donne des anomalies dans les systèmes de culture cellulaire; cette propriété est exploitée dans le test standard pour diagnostiquer la maladie par la mise en évidence de la toxine dans les fécès.

LE GENRE *CLOSTRIDIUM*

Le genre *Clostridium* est composé de bacilles Gram positif, anaérobies, qui produisent des spores et qui vivent dans le sol et dans l'intestin des animaux (Fig. 21.1). La production de toxines protéiques par au moins 14 de ces espèces de *Clostridium*, est associée à plusieurs maladies dont le botulisme, le tétanos, la gangrène gazeuse, l'intoxication alimentaire, la diarrhée, et la colite pseudomembraneuse. Les toxines responsables du botulisme et du tétanos sont des **neurotoxines**, alors que celles qui provoquent la gangrène gazeuse et les infections intestinales sont des **cytotoxines**; c'est-à-dire qu'elles altèrent directement les cellules. Dans le cas du botulisme, la maladie est due à la présence d'une toxine préformée dans la nourriture; Ainsi, **le germe lui-même n'a pas besoin d'être présent** chez le malade. Dans le tétanos et dans la colite pseudomembraneuse (PMC), les germes sont présents chez l'hôte soit au niveau d'une blessure dans le cas du tétanos, soit dans la lumière intestinale dans la PMC. Cependant, la bactérie elle-même n'envahit pas les tissus, elle se contente de produire les toxines responsables de la maladie. Dans le cas de la gangrène gazeuse, il existe deux types de facteurs de virulence: ceux qui entraînent la production de toxine et ceux qui provoquent l'invasion des tissus par les germes. Les *Clostridium* peuvent aussi provoquer des blessures suppuratives et des abcès des tissus dans lesquels les bactéries se comportent comme de simples envahisseurs, sans signes systémiques de la production de toxines (Tableau 21.1).

A côté des 30 espèces de *Clostridium* rencontrées dans les infections humaines, il en existe encore quelques 50 autres présentes dans l'environnement, surtout dans le sol et dans les déchets animaux. Les *Clostridium* ont un métabolisme très intense et de nombreuses espèces sont utilisées dans l'industrie. Ainsi, la fermentation de substrats bruts par les *Clostridium* fournit certains produits chimiques (alcools, acétone); certaines espèces sont également utilisées dans la production de nourriture fermentée et de fromage. Ces *Clostridium* utilisés dans l'industrie sont, en général non pathogènes, de même que la plupart des espèces de ce genre.

LE BOTULISME - LA RENCONTRE

Clostridium botulinum, comme d'autres *Clostridium*, forme des spores pour survivre dans son habitat naturel, le sol et les sédiments marins. Les spores contaminent la viande, les légumes et le poisson. Parce qu'elles sont thermorésistantes, elles survivent à la préparation et à la mise en boîte de la nourriture, lorsque la température n'est pas suffisamment élevée pour les tuer. A l'intérieur des conserves, qui constituent un milieu anaérobie, les spores germent, et libèrent des toxines puissantes. Les enzymes protéolytiques produites par certaines souches de *C. botulinum* altèrent la nourriture, mais dans de nombreux cas, la nourriture a un aspect et un goût normaux. Même un toute petite quantité de cette nourriture peut contenir suffisamment de toxine pour provoquer une maladie mortelle.

LES DOMMAGES

C. botulinum produit huit neurotoxines immunologiquement distinctes (type A, B, C_{α}, C_{β}, D, E, F, et G). Les cas humains sont associés pour la plupart aux types A et B, et occasionnellement au type E, qui est produit dans le poisson. Parallèlement à l'augmentation des conserves «maison», il y a eu une augmentation des cas de botulisme. Parmi les poisons les plus puissants que l'on

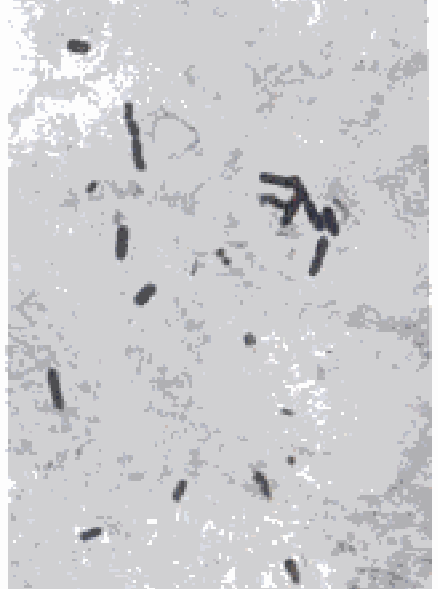


Figure 21.1. Coloration de Gram de *C. perfringens*, effectuée sur un exsudat de gangrène gazeuse. Noter l'absence de polynucléaires neutrophiles.

Tableau 21.1. Les principales maladies causées par les *Clostridium*

	Production de toxine	Invasion des tissus
Botulisme		
Botulisme d'origine alimentaire	+	-
Botulisme de l'enfant	+	-
Botulisme des blessures	+	±
Tétanos	+	±
Colite pseudomembraneuse	+	±
Gangrène gazeuse	+	+
Suppurations de blessures et d'abcès	-	+

connaisse, les toxines botuliniques sont des protéines de 150 kilodaltons qui peuvent être cristallisées sous forme d'une poudre blanche. Un microgramme suffit pour tuer une famille entière, et 250 grammes peuvent tuer l'ensemble de la population terrestre.

Le botulisme est une intoxication provoquée par l'ingestion d'une neurotoxine préformée, qui empêche la libération d'un neurotransmetteur, l'**acétylcholine**, et qui ainsi, interfère dans la transmission au niveau des **synapses périphériques cholinergiques**. Les signes cliniques, qui se manifestent dans les 12 à 36 heures après l'ingestion de la nourriture contaminée, consistent en une paralysie flasque des muscles. Les nerfs crâniens sont les premiers à être touchés, en particulier ceux intervenant au niveau oculaire, entraînant une diplopie, et un trouble de la vision. La difficulté à déglutir est un des premiers signes. Il s'ensuit une **paralysie descendante**, accompagnée d'une faiblesse des muscles striés, spécialement au niveau du cou et des extrémités. Ces signes sont suivis d'une atteinte des muscles respiratoires. La toxine n'agit pas en détruisant directement les cellules. Elle ne produit pas non plus de signes systémiques, ni de fièvre ou de sepsis. Les patients meurent, en général, à cause de la paralysie et de l'insuffisance respiratoire.

Le **botulisme de l'enfant** est une forme rare de paralysie survenant chez l'enfant âgé de 3 à 20 semaines. Il produit un état hypotonique généralisé. Les pleurs de l'enfant deviennent faibles et le réflexe de sucion diminue. Dans cette maladie, *C. botulinum* colonise le **gros intestin**, où il produit sa toxine. Le botulisme de l'enfant diffère du botulisme d'origine alimentaire classique par les aspects suivants: la toxine ne se trouve pas dans la nourriture, mais elle est produite dans l'intestin de l'enfant; le déclenchement de la maladie est lent, probablement parce que la toxine est absorbée plus lentement à partir du gros intestin; enfin, la maladie a une issue favorable dans la majorité des cas, sans traitement spécifique.

Le **botulisme survenant à la suite d'une blessure** est une forme plutôt rare de la maladie dans laquelle une blessure traumatique est contaminée par des spores de *C. botulinum*. Les toxines sont produites au niveau du site de la blessure; elles sont absorbées dans les tissus et provoquent une maladie neurologique sévère, similaire à celle qui survient dans le botulisme d'origine alimentaire.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Des anti-toxines spécifiques sont disponibles pour les intoxications de type A, B, et E. l'anti-toxine trivalente devrait être administrée dès que possible pour qu'elle se lie à la toxine circulante. Parce que cette anti-toxine est fabriquée chez le cheval, il existe un forte incidence de réactions d'hypersensibilité associées à son utilisation. L'aspect le plus important du traitement est l'assistance médicale, nécessaire au maintien de la respiration et des autres fonctions vitales. Il faut alimenter les patients par voie parentérale. La fatigue peut persister pendant de nombreuses semaines, et certains muscles peuvent rester paralysés pendant des

mois, ou même définitivement. Avec une bonne assistance médicale, la mortalité due au botulisme est généralement de 25%.

Le botulisme peut être évité par de bonnes méthodes de fabrication des conserves alimentaires. Bien que les spores soient thermorésistantes, les toxines, elles, sont thermolabiles, et un dernier chauffage de la nourriture contaminée peut empêcher l'apparition de la maladie. Grâce à la qualité des techniques de fabrication des conserves industrielles, ces dernières sont rarement à l'origine d'épidémies, et la plupart des cas de botulisme sont dûs aux conserves fabriquées à la maison.

LE TÉTANOS

Le tétanos est une maladie tragique non seulement à cause de sa gravité, mais aussi parce qu'elle peut être totalement évitée par une immunisation convenable. La prévention du tétanos par immunisation active a été un des triomphes de la bactériologie moderne. L'expérience du tétanos au cours des deux dernières guerres mondiales a montré les bienfaits du vaccin anti-tétanique. La vaccination de tous les soldats des forces américaines durant la deuxième guerre mondiale a éliminé cette maladie en tant que complication des blessures traumatiques des soldats. Dans les pays en voie de développement, où la vaccination n'est pas effectuée à grande échelle, le tétanos reste un problème de santé public important.

RENCONTRE, PORTE D'ENTRÉE, ET MULTIPLICATION

C. tetani se retrouve dans le tractus gastro-intestinal de l'homme et de l'animal, et dans le sol. Les spores tétaniques peuvent contaminer les blessures d'origine traumatiques, en raison de leur résistance aux conditions de l'environnement.

La plupart des cas de tétanos sont associés à des blessures traumatiques. Les nécroses tissulaires, l'anoxie, et la présence de contaminants bactériens dans la blessure favorisent la germination des spores tétaniques et l'élaboration de toxines. Le **tétanos néonatal** provient d'une contamination du cordon ombilical au moment de la délivrance, soit au cours de gestes non septiques, soit à la suite de certaines coutumes comme le fait d'envelopper le cordon dans de la bouse de vache ou de la boue.

LES DOMMAGES

La principale toxine de *C. tetani*, connue sous le nom de **tétanospasmine**, qui est responsable de la plupart des symptômes du tétanos, est une protéine de 150 kilodaltons composée d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère reliées par un pont disulfure. Comme d'autres toxines composées de 2 chaînes A et B, la chaîne lourde et la chaîne légère ne sont pas toxiques individuellement. La toxine complète se fixe sur les nerfs périphériques dans la région de la blessure, où elle est transmise aux **noyaux des nerfs crâniens** soit par voie intra-spinale au niveau des neurones moteurs impliqués, soit par le sang, pour être délivrée à d'autres jonctions neuromusculaires. La principale action de la toxine tétanique est **l'inhibition de la libération de transmetteurs et du courant inhibiteur normal**, ce qui provoque l'augmentation du niveau de repos du neurone moteur le plus faible, et produit les **spasmes réflexes** caractéristiques de la maladie. Plusieurs types de transmetteurs sont bloquées dont la GABA (acide γ-aminobutyrique). Cliniquement, la maladie se présente comme une **paralysie spastique**. Le tétanos généralisé, responsable d'environ 80% des cas, commence habituellement par un trismus, dû à un spasme des muscles des mâchoires, empêchant l'ouverture de la bouche. La maladie est descendante, atteignant d'abord le cou et les muscles du dos, évoluant vers une rigidité de la musculature abdominale qui devient aussi dure qu'une planche; il peut éventuellement exister

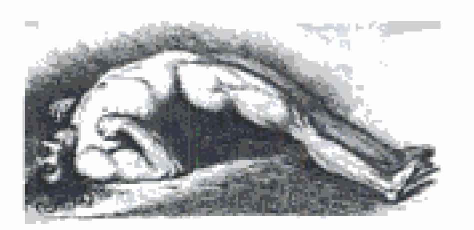


Figure 21.2. Le tétanos dans sa phase terminale, peut conduire à l'opisthotonos, contracture généralisée du corps, la tête se renversant en arrière, les jambes et les bras étant en extension. Cette attitude est due à une paralysie spastique des grands extenseurs du dos. Ce dessin classique d'un soldat britanique, blessé en 1809 au cours des guerres Napoléonniennes, en est l'illustration. Elle décrit également, le «sourire sardonique», et le trismus, provoqués par les spasmes des muscles faciaux.

une raideur des extrémités. La crise de tétanie se caractérise par une contracture de différents groupes musculaires pouvant conduir à un spasme généralisé et par l'adduction des bras; le cou et le dos s'arc-boutent, les jambes se tendent et les poings se serrent (Fig. 21.2). La mort survient généralement par insuffisance respiratoire due à la paralysie des muscles de la poitrine.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Le traitement du tétanos se résume dans la prévention des complications. L'anti-toxine doit être donnée le plus tôt possible, mais il s'agit souvent d'un geste inutile, dans la mesure où la toxine est déjà fixée aux cellules nerveuses de façon irreversible. Le traitement antibiotique, surtout la pénicilline G, est donnée en vue d'éliminer le germe car il se peut qu'il continue à fabriquer de la toxine au niveau de la blessure. De plus, un débridement chirurgical devrait être entrepris au niveau de la blessure pour éliminer la niche qui constitue l'environnement du germe.

La **vaccination** constitue la prévention du tétanos. Les nouveaux-nés, les enfants, les femmes enceintes qui n'ont pas été vaccinées antérieurement, devraient tous être vaccinés. L'antigène est une **anatoxine**, c'est-à-dire la toxine inactivée dans le formol, mais qui garde son antigénicité. C'est le T du vaccin DTP administré aux nouveaux-nés et aux enfants. Une immunisation passive, sous forme de globulines humaines, est pratiquée chez les personnes qui ont une blessure susceptible d'être infectée par le bacille du tétanos. La maladie elle-même n'entraîne pas la synthèse d'un taux suffisant d'anticorps protecteurs car la toxine est produite en trop faible quantité pour être immunogène. Il est donc nécessaire de vacciner les patients qui ont déjà fait un tétanos avec l'anatoxine. Le fait qu'une petite quantité de toxine suffise à produire des symptômes graves reflète la puissance de la toxine tétanique.

LA GANGRÈNE GAZEUSE ET LES AUTRES INFECTIONS TISSULAIRES DUES AUX *CLOSTRIDIUM*

Les blessures traumatiques sont fréquemment contaminées par des spores de *Clostridium* qui se trouvent en grand nombre dans le sol. Contrairement au tétanos ou au botulisme où les germes ont peu ou pas de propriétés invasives, dans le cas des *Clostridium* que l'on trouve dans les infections des plaies, il se produit des lésions locales et des effets systémiques. Le principal pathogène des infections des blessures, *C. perfringens*, élabore toute une variété de toxines qui agissent à la fois localement et de façon systémique. La forme la plus fréquente d'infection de blessures due aux *Clostridium* est une cellulite localisée qui peut être soignée en général par voie chirurgicale et par un traitement antibiotique. Des blessures plus graves peuvent être associées à la gangrène gazeuse, processus nécrotique du muscle, produisant du gaz, associé à des signes systémiques de choc.

RENCONTRE, PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION, ET MULTIPLICATION

C. perfringens ainsi que beaucoup d'autres bactéries sont retrouvés dans le sol et dans le tractus intestinal de nombreux animaux. En tant de guerre, 20 à 30% des blessures sont contaminées par ces germes. L'état physiologique de la blessure est important pour permettre à la spore de germer et de produire ses toxines. Les conditions idéales pour la bactérie sont un potentiel d'oxydo-réduction bas (conditions d'anaérobiose), une faible vascularisation, des ions calcium, des peptides et des amino-acides, caractéristiques des tissus lésés.

LES DOMMAGES

C. perfringens fabrique 12 toxines, mais l'α-toxine, une lécithinase qui lèse

les membranes cellulaires, est la principale, et peut-être la seule toxine responsable de la gangrène gazeuse. Le muscle est détruit (myonécrose) et ne réagit plus aux stimuli. Il devient noir et gangréné. La bactérie produit beaucoup de gaz, ce qui entraîne des crépitations sous-cutanées qui peuvent être palpées sous forme de petites bulles de gaz sous la peau. Le patient a des signes systémiques: fièvre, transpiration, baisse de tension et anurie. Il meurt généralement dans les jours qui suivent à cause du choc et de l'insuffisance rénale.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Le traitement de la gangrène gazeuse consiste à exciser chirurgicalement le muscle touché, ce qui peut nécessiter une résection étendue et même une amputation du membre affecté. Des antibiotiques comme la pénicilline sont administrés pour contrôler l'infection de la blessure, mais ils sont inefficaces sans débridement et drainage chirurgical. L'anti-toxine, qui est produite chez le cheval, a un effet négligeable sur la maladie, et n'est pas recommandée pour le traitement. On utilise l'oxygène administré sous haute pression (hyperbare) dans les centres munis de chambres appropriées. L'oxygène hyperbare inhibe la production de toxine α et supprime la croissance des germes dans les tissus. Des formes plus légères d'infections de blessures dues à des *Clostridium*, sans myonécrose évidente ou sans effet systémique, peuvent être traitées par intervention chirurgicale plus conservatrice et par un traitement antibiotique approprié.

La prévention de la gangrène gazeuse ou d'infections de blessures dues à d'autres *Clostridium*, implique une attention particulière vis-à-vis des blessures traumatiques. Pendant la guerre, les hôpitaux du front et les moyens d'évacuation ont permis de limiter les dégâts causés par les balles et les obus. Grâce à leur intervention rapide, les unités de traumatologie, présentes dans presque toutes les villes américaines, ont contribué à réduire l'incidence des infections des tissus mous dues à des *Clostridium*

CONCLUSIONS

Les principales espèces pathogènes de *Clostridium* ont un spectre large de colonisation et de possibilité d'invasion. Dans les intoxications botuliniques d'origine alimentaire, les germes n'envahissent pas l'organisme; dans le tétanos, ils s'installent à peine dans les tissus; et dans la gangrène gazeuse, ils ont une capacité d'invasion importante.

Les toxines du tétanos et du botulisme agissent toutes les deux sur le système nerveux et sont extraordinairement puissantes. Elles diffèrent, cependant par la façon dont elles pénètrent dans l'organisme et par leur mode d'action. Ces toxines provoquent des maladies graves sans détruire leurs cellules cibles, alors que celles impliquées dans les infections des blessures ainsi que dans la colite pseudomembraneuse, sont en général cytolytiques.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les propriétés des *Clostridium* qui aident à expliquer leur écologie?
2. Qu'est-ce qui déclenche la colite pseudomembraneuse? Quelles sont les personnes à risque pour cette maladie?
3. Pourquoi ingérer de la toxine botulinique est-il plus dangereux qu'ingérer de la toxine tétanique? Pourquoi le botulisme de l'enfant est-il habituellement une maladie bénigne?
4. Comparer l'action de la toxine tétanique et de la toxine botulinique sur le système nerveux.
5. Nous sommes en général vaccinés contre le tétanos tôt dans la vie. Pourquoi ne nous faisons-nous pas vacciner contre les autres infections à *Clostridium*?

LECTURES SUGGÉRÉES

Finegold SM. Aerobic bacteria in human disease. New York: Academic Press, 1977.

Gorbach SL. *Clostridium perfringens* and other clostridia. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1587-1596.

Gorbach SL. Gas gangrene and other clostridial skin and soft tissue infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1992:764-770.

Hart GB, Lamb RC, Strauss MB. Gas gangrene. J Trauma 1983;23:991.

Smith LD, Williams BL: The pathogenic anaerobic bacteria, ed. 3. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1984.

22 Les légionelles: Parasites intra-cellulaires

N. Cary Englebergr

Les Légionelles sont des bacilles Gram négatif, aérobies. Dans la nature, ce sont des parasites des micro-organismes unicellulaires, alors que chez l'homme, ce sont des envahisseurs opportunistes des cellules phagocytaires. Elles sont retrouvées dans des habitats aquatiques naturels mais on les trouve également très souvent dans les systèmes de distribution d'eau. Ce sont des bactéries de culture difficile, et leur isolement à partir de l'eau ou des tissus infectés nécessite des milieux spéciaux. Le mécanisme de transmission à l'homme, à partir de sources contaminées de l'environnement n'est pas toujours compris; cependant, lorsque les légionelles se retrouvent dans les voies pulmonaires, elles peuvent être responsables d'une forme de pneumonie grave appelée maladie des Légionnaires. Ces infections étant souvent associées à des systèmes d'eau contaminée, de grandes épidémies de maladie des Légionnaires peuvent survenir (par exemple dans les hôpitaux ou dans les hôtels).

CAS CLINIQUE

Mrs. R., 57 ans, est admise à l'hôpital avec une forte fièvre et une diminution de la vigilance. Huit jours plus tôt, elle a eu un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, anorexie, malaises, maux de tête, et douleurs musculaires, puis est apparue une toux qui s'est aggravée progressivement mais qui ne produisait que des crachats clairs et peu abondants. Cinq jours avant son admission est pratiquée une radiographie des poumons qui montre un petit infiltrat au niveau du lobe supérieur gauche, compatible avec une pneumonie. Elle est traitée avec de la cephalexine orale (une céphalosporine de première génération). Sa fièvre et ses frissons augmentent régulièrement et elle devient confuse et léthargique. Il n'y a rien de particulier dans l'histoire de Mrs R., si ce n'est qu' elle fume un paquet de cigarettes par jour depuis quarante ans.

A son admission à l'hôpital, Mrs R. a une fièvre à 40°C, son pouls est de 88 battements/mn et elle est cyanosée. Elle a un nombre de leucocytes de 13.700 / mm3, une natrémie à 132 mEq / L. On note une hypoxémie avec une PO_2 à 51 mm Hg (sous oxygéno-thérapie). La coloration de Gram du crachat montre de nombreux polynucléaires neutrophiles, mais aucune bactérie. Une deuxième radiographie des poumons montre une extension de l'infiltrat du lobe supérieur gauche et un nouvel infiltrat au niveau de lobe moyen droit.

La patiente est intubée et placée sous ventilation mécanique dans l'unité de soins intensifs. Elle reçoit des antibiotiques à large spectre, dont de l'érythromycine à forte dose. Peu de temps après son admission, sa tension chute, et on doit lui donner des tonicardiaques. Après un séjour tumultueux dans l'unité de soins intensifs, l'état de la patiente commence à s'améliorer lentement, et elle finit par guérir. La recherche de Legionella pneumophila *par immunofluorescence directe, dans les sécrétions respiratoires obtenues par aspiration endotrachéale, est négative. Mais la culture se positive après 3 jours d'incubation (NdT).*

Le cas de Mrs R. soulève plusieurs questions:

- Comment Mrs R. a-t-elle attrapé *L. pneumophila*, et pourquoi aucun membre de sa famille, ou aucun collègue de travail n'a été infecté?
- Pourquoi le diagnostic de maladie des Légionnaires a-t-il été si difficile à poser dans ce cas?
- Pourquoi la pneumonie de Mrs R. a-t-elle empiré pendant le traitement avec un antibiotique efficace sur *L. pneumophila* in vitro?

ASPECTS HISTORIQUES

Legionella était une bactérie inconnue jusqu'en 1976, lorsqu'une épidémie de légionellose est apparue parmi les participants d'une convention de la Légion Américaine, à Philadelphie. En tout, 182 participants ont été touchés, et 29 d'entre eux sont morts. Durant une certaine période après la convention, les causes de l'épidémie sont restées inconnues. Finalement, des chercheurs du CDC d'Atlanta (Centers for Disease Control), ont découvert la bactérie pathogène en plaçant du tissu pulmonaire prélevé chez les patients, dans la cavité péritonéale de cobayes. Ils découvrent que l'agent peut être obtenu par passage sur des oeufs embryonnés et éventuellement sur des milieux artificiels enrichis. Peu de temps après, la bactérie (*L. pneumophila*) est isolée, des méthodes de culture et de sérologie sont développées afin de faciliter le diagnostic de maladie de Légionnaires, et les légionelles sont reconnues comme une cause significative de pneumonie dans de nombreuses régions du monde.

LA FAMILLE DES LEGIONELLACEAE

L. pneumophila ne pousse pas sur les milieux de culture usuels. Un milieu de culture spécial a été synthétisé pour satisfaire les exigences de ce germe. La bactérie a besoin de cystéine, ainsi que de suppléments de fer pour sa croissance. En outre, la concentration de sodium doit être faible, et du charbon activé doit être ajouté pour absorber les substances inhibitrices du milieu.

Une fois que les microbiologistes ont su comment faire pousser *L. pneumophila* au laboratoire, des germes apparentés ont été isolés chez l'homme et dans l'environnement. Trente espèces différentes ont été identifiées à l'intérieur du genre *Legionella*, qui est l'unique genre de la famille des Legionellaceae. Des études d'hybridation ADN-ADN montrent que les Legionellaceae n'ont pas de parents proches parmi les bactéries connues.

Dans la nature, les légionelles sont retrouvées dans les mares, les lacs, et les sources thermales, là où elles peuvent trouver des matières organiques fabriquées par des algues photosynthétiques et d'autres plantes. Comme d'autres bactéries dans ce type d'environnement, elles servent de nourriture à des protozoaires. Cependant, les légionelles, contrairement à d'autres bactéries, ne sont ni tuées ni digérées mais elles se multiplient en quantités à l'intérieur de ces micro-organismes unicellulaires.

LA RENCONTRE

La source de l'épidémie de Philadelphie en 1976 n'a jamais été identifiée, mais les enquêteurs qui ont participé à de nombreuses autres épidémies de légionellose, ont pu établir un lien entre la survenue de la maladie des Légionnaires et la colonisation des systèmes de canalisation par *L. pneumophila*. Dans les hôpitaux et les hôtels où des épidémies sont survenues, la souche de *L. pneumophila* isolée à partir des prélèvements respiratoires des patients, se retrouvait aussi dans

les prélèvements effectués sur les robinets ou les pommes de douches, ou à partir des dépôts provenant des réservoirs d'eau chaude. *Legionella* est particulièrement bien adaptée à ces environnements. La bactérie pousse à une température pouvant atteindre 46°C et tolère des températures bien supérieures; de plus elle résiste relativement bien au chlore contrairement aux entérobactéries. Etant donné les besoins nutritionnels stricts de cette bactérie, il n'est pas surprenant de la retrouver associée à d'autres micro-organismes (protozoaires ou bactéries) qui sont fréquemment retrouvés dans les systèmes hydroliques et qui sont susceptibles de fournir des nutriments essentiels favorisant le développement des légionelles.


Figure 22.1. Les légionelles peuvent coloniser ce genre de canalisation, qui est couverte de dépôts (matières inorganiques) et de détritus (matières organiques et bactéries).

La maladie des Légionnaires est presque toujours une infection pulmonaire primaire et elle n'est jamais transmise d'une personne à une autre. L'homme contracte l'infection à partir de son environnement, en général un système de distribution d'eau colonisé par des légionelles (Fig. 22.1). Il est possible de générer au laboratoire, des aérosols de *L. pneumophila* qui permettront d'infecter des cobayes et de produire une maladie ressemblant à la maladie des Légionnaires. De tels aérosols peuvent être produits par des douches, des humidificateurs d'atmosphère, des fontaines, des équipements respiratoires, ou les tours de refroidissement des systèmes centralisés d'air conditionné. Il n'est pas encore certain que ces aérosols jouent un rôle majeur dans la transmission de l'infection à l'homme (c'est-à-dire par voie respiratoire). Une hypothèse possible est que l'infection résulterait de microaspirations de bactéries provenant de l'oropharynx ou de la bouche, à l'intérieur des voies pulmonaires inférieures, pendant ou après l'ingestion d'eau contaminée ou de glace. Les circonstances de l'exposition de Mrs R. sont inconnues, mais si elle s'est contaminée avec de l'eau, elle a pu attraper son infection à la maison, sur son lieu de travail, ou dans n'importe quel endroit où il y a de l'eau courante.

Dans les épidémies, seule une minorité d'individus exposés s'infecte. Dans ces situations contrôlées, le risque d'infection dépend non seulement de la taille et de la quantité d'inoculum inhalée, mais aussi de la sensibilité individuelle. Bien que l'on ne sache pas grand chose de l'inoculum infectieux qui conduit aux épidémies de *L. pneumophila*, on connaît plusieurs facteurs liés à l'hôte qui prédisposent à l'infection. On peut citer le tabagisme, l'âge, la présence d'une maladie pulmonaire chronique, et l'immunodépression (liée, par exemple, à une transplantation ou à une corticothérapie). Mrs R. a pu être particulièrement sensible à l'infection à cause du fait qu'elle est une grande fumeuse. Bien que la source de son infection ne soit pas connue, il est possible que d'autres personnes moins sensibles qu'elle, aient été exposées à la même source que Mrs R., mais n'aient pas été infectées.

PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Dans les voies aériennes pulmonaires, les légionelles sont ingérées par les macrophages alvéolaires résidents. Ces phagocytes qui sont considérés comme la première ligne de défense contre les germes envahisseurs, ne peuvent ni détruire ni même inhiber la multiplication des légionelles dans le poumon. Les modèles expérimentaux de la légionellose montrent que *L. pneumophila* pousse plus vite dans les cultures de macrophages humains que dans des milieux artificiels. De plus, on a la preuve que la phagocytose et la croissance intracellulaire sont des évènements essentiels de la pathogénie de la maladie des Légionnaires. Dans la maladie humaine, des coupes histologiques de tissu pulmonaire infecté montrent que la plupart des bactéries sont intra-cellulaires. Dans la maladie expérimentale, chez l'animal, les légionelles, éliminées des poumons au cours des premières étapes de l'infection, sont présentes dans presque toutes les cellules. En fait, la sensibilité d'une espèce animale donnée vis-

à-vis de l'infection, peut être extrapolée à partir de la capacité des macrophages de cette espèce à supporter la croissance des légionelles. Par exemple, *L. pneumophila* se développe rapidement dans des macrophages de cobaye, in vitro, et ces derniers sont extrêmement sensibles à l'infection, alors que les légionelles ne peuvent ni pousser dans les macrophages de souris, ni infecter les souris. Enfin, des souches mutantes de *L. pneumophila* qui ont perdu partiellement ou complètement la capacité d'infecter les macrophages, perdent, de la même façon, la capacité à provoquer une légionellose chez des animaux sensibles.

Paradigme - Parasitisme intra-cellulaire

Pour pousser à l'intérieur de phagocytes, les bactéries pathogènes doivent être capables de déjouer les défenses de l'hôte. Elles doivent échapper aux moyens de défense anti-microbiens dont sont munies les cellules, et doivent satisfaire leurs besoins nutritionnels en gagnant la compétition qui les oppose à l'hôte, pour les nutriments intra-cellulaires essentiels. Pour y parvenir, les bactéries et les eucaryotes pathogènes suivent l'une des trois voies intra-cellulaires décrites dans la Figure 22.2. Comme cela y est suggéré, des micro-organismes sans aucun lien phylogénétique, peuvent avoir en commun la même stratégie de survie et de multiplication intra-cellulaire. Les mécanismes précis et les facteurs de virulence qui sont à l'origine de cette stratégie sont en général très différents pour chaque espèce et ont évolués indépendamment.

La capacité de survivre à la fusion phago-lysosomiale peut impliquer une adaptation de la surface du pathogène ou de son métabolisme ou encore des deux. Les entérobactéries recouvertes de lipopolysaccharides (bactéries «smooth»), telles que les salmonelles, sont moins sensibles à la destruction par le contenu des lysosomes que les mutants «rough» qui n'ont pas de longue chaîne polysaccharidique à leur surface. Les leishmanies sont adaptées à l'environnement hostile du phagosome acide car elles possèdent des enzymes métaboliques qui fonctionnent bien à pH très bas.

Pour les micro-organismes qui se multiplient dans le cytoplasme des cellules de l'hôte, s'échapper du phagosome est une étape essentielle de leur survie. Prenons le cas de *Listeria monocytogenes*, bacille Gram positif responsable de septicémies et de méningites. Après avoir été ingérée, *Listeria* sécrète une hémolysine nécessaire à la dissolution de la membrane du phagosome. Une fois la bactérie libérée dans le cytoplasme, elle se divise et commence à diffuser vers des cellules adjacentes. Les mutants de *Listeria* qui ne peuvent produire cette hémolysine, ne peuvent échapper au phagosome; ils ne poussent pas et ne survivent pas dans la cellule de l'hôte.

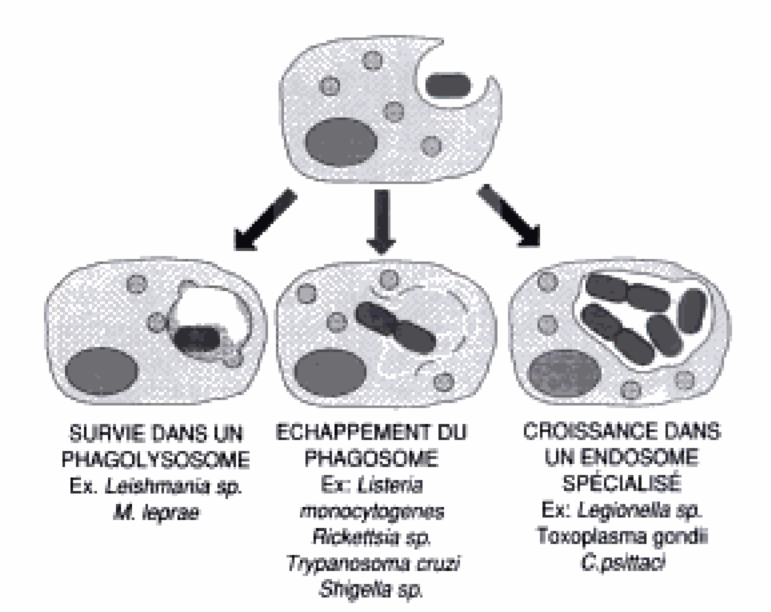


Figure 22.2. Les trois modes de vie des pathogènes intra-cellulaires.

Les légionelles et d'autres pathogènes non apparentés, restent, après qu'ils aient été ingérés, à l'intérieur d'un endosome lié à la membrane. Ces germes doivent leur survie aux réponses inadéquates des mécanismes de destruction intra-cellulaire oxydatifs et non oxydatifs des phagocytes. Le «burst» oxydatif et la production de dérivés oxygénés anti-microbiens qui en résulte, sont faibles ou absents. De même, il ne se produit ni acidification du phagosome ni fusion de celui-ci avec le lysosome, qui exposeraient le germe ingéré au contenu lysosomial toxique.

Le parasitisme intra-cellulaire a des conséquences cliniques. Les germes intra-cellulaires sont moins accessibles à la réponse immunitaire de l'hôte et aux antibiotiques. La guérison requiert une réponse immunitaire cellulaire capable de tuer ou inhiber les germes intra-cellulaires. Ce type de réponse met plus de temps à se mettre en place que la réponse anticorps. Par conséquent, le traitement de ces infections est, en général, plus long, et les rechutes, probablement dues à la réémergence de bactéries intra-cellulaires ayant survécu au traitement, sont plus fréquentes que pour la plupart des infections à germes extra-cellulaires. Lorsque l'on choisit un traitement anti-microbien optimal, il faut considérer aussi la capacité des antibiotiques à pénétrer à l'intérieur des cellules de l'hôte infecté. Les antibiotiques ayant un pouvoir de pénétration faible dans les cellules de l'hôte, sont en général moins efficaces pour traiter ces infections.

Les légionelles sont ingérées spontanément par les phagocytes; le mécanisme moléculaire qui déclenche la phagocytose est inconnu. Cependant, en présence de sérum, les bactéries fixent le complément à leur surface. Elles sont résistantes aux effets lytiques de ce dernier, et la présence de C3 à leur surface, augmente la phagocytose. La phagocytose médiée uniquement par les recepteurs du complément des cellules hôtes est associée à moins de stimulation des activités antimicrobiennes intra-cellulaires. Il est possible que ce mode de phagocytose contribue largement à la survie des légionelles après leur ingestion.

Après l'ingestion, l'acidification normale du phagosome et la fusion avec les lysosomes sont inhibées (Fig.22.3). Le phagosome s'associe d'abord à d'autres membranes intra-cellulaires (mitochondriales, nucléaires), puis plus tard, il se garnit de ribosomes. Des évènements similaires ont été observés avec d'autres pathogènes intra-cellulaires qui suivent le même cycle de vie. A l'intérieur de l'endosome a lieu la multiplication bactérienne jusqu'à ce que l'hôte soit

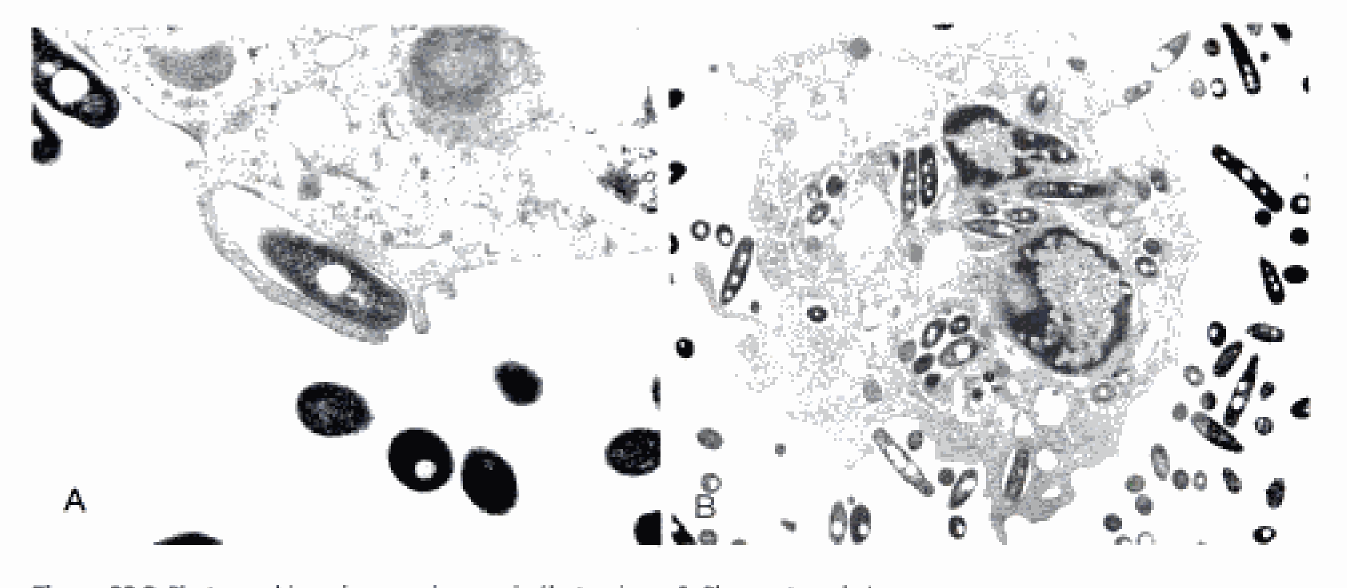


Figure 22.3. Photographies prises en microscopie électronique. **A.** Phagocytose de *L. pneumophila* par un macrophage. **B.** *L. pneumophila* commence à se multiplier dans les phagosomes liés à la membrane qui se trouvent à l'intérieur du macrophage de l'hôte.

littéralement bourré de bactéries. La cellule finit par mourir et éclate, libérant les bactéries qui peuvent réinitier le cycle à l'intérieur d'autres cellules.

LES DOMMAGES

Les macrophages, infectés par *L. pneumophila*, libèrent des cytokines qui pourraient provoquer l'afflux de monocytes et de polynucléaires neutrophiles sanguins dans le poumon. A mesure que l'infection s'étend, elle devient visible sous forme d'infiltrats, sur les radiographies des poumons. Ces aires évoluent typiquement en micro-abcès et peuvent devenir coalescentes pour former des cavités. Les bronches et les bronchioles ne sont pas affectées. Au cours de l'infection, *L. pneumophila* peut être isolée du sang ou de nombreux organes.

La plupart des dégâts locaux produits par l'infection sont attribuables à la force de la réponse inflammatoire de l'hôte. Le rôle des produits bactériens fait l'objet de controverses. *L. pneumophila* possède un lipopolysaccharide qui est faiblement endotoxique, et elle produit une protéase extra-cellulaire qui a une activité cytolytique et hémolytique. Le rôle de cette protéase est ambigu. Bien qu'elle provoque des lésions pulmonaires chez les animaux de laboratoire, les mutants de *L. pneumophila* déficients en protéase, sont aussi virulents que les souches sauvages.

La maladie chez l'homme, débute habituellement par un syndrome pseudo-grippal, comme dans le cas de Mrs R. Tous les patients atteints de la maladie des Légionnaires ont de la fièvre, et ils développent les signes cliniques d'une pneumonie (toux, respiration courte, éventuellement douleur de poitrine). Les patients produisent rarement les crachats purulents, épais, jaune-verdâtres que l'on voit dans les broncho-pneumopathies bactériennes. Une diarrhée aqueuse est présente chez 25 à 50% des patients atteints de la maladie des Légionnaires, et il peut y avoir des nausées, des vomissements ou une douleur abdominale. Les niveaux d'oxygène dans le sang sont bas et peuvent expliquer les modifications de la vigilance, comme nous avons pu le constater chez Mrs R. Les leucocytes sont en général modérément élevés, sans prépondérance des polynucléaires neutrophiles. Chez beaucoup de patients, la natrémie est en-dessous de la normale lors de leur première visite; d'autres tests peuvent également mettre en évidence un dysfonctionnement rénal et hépatique. Aucun de ces signes cliniques n'est suffisamment spécifique pour établir le diagnostic de maladie des Légionnaires, étant donné qu'ils peuvent survenir aussi dans d'autres formes de pneumonie.

IMMUNITÉ

Les expériences d'infection chez l'animal suggèrent que des anticorps spécifiques peuvent jouer un rôle pour contenir l'infection à *L. pneumophila* mais que la guérison nécessite une réponse immune à médiation cellulaire. Les anticorps produits au cours de l'infection peuvent se fixer à la surface des bactéries et favoriser la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles. Bien que les légionelles ne soient pas tuées efficacement par les neutrophiles, elles sont incapables de pousser à l'intérieur de ces cellules.

Contrairement à la réponse humorale, la réponse cellulaire limite la croissance des légionelles dans les macrophages. Par un mécanisme cellulaire décrit au Chapitre 7, les lymphocytes sensibilisés par les légionelles prolifèrent et s'accumulent dans les aires où la bactérie se développe. Là, le contact avec l'antigène de *Legionella*, dans le contexte des molécules de CMH de classe II, induit la libération locale de lymphokines. L'une des plus importantes de ces lymphokines, l'interféron γ, est connue pour supprimer la croissance de *L.*

pneumophila dans les macrophages, en provoquant une limitation de la disponibilité du fer vis-à-vis des bactéries intra-cellulaires. Le rôle crucial du système immunitaire dans le contrôle de l'infection à *L. pneumophila* est donc de limiter la disponibilité du fer et d'éliminer le site de multiplication intra-cellulaire des bactéries.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de laboratoire de la maladie des Légionnaires peut s'avérer difficile. Les bactéries ne sont pas nombreuses dans les expectorations, et elles prennent mal le colorant. La coloration de Gram suggère habituellement une pneumonie «atypique», avec d'abondants polynucléaires neutrophiles et l'absence de bactéries. Cependant, plusieurs techniques rapides de diagnostic sont disponibles pour parvenir à un diagnostic de la maladie des Légionnaires: l'immunofluorescence directe, l'utilisation de sondes d'ADN, ou la détection de l'antigène de type 1 de *L. pneumophila* dans les urines par une technique ELISA. Bien que ces tests soient utiles pour mettre en oeuvre le traitement initial chez le patient, aucune de ces méthodes n'est suffisamment sensible pour être utilisée comme seule méthode de diagnostic. La culture est la méthode la plus spécifique pour diagnostiquer l'infection, bien qu'il faille 3 à 5 jours d'incubation avant de pouvoir identifier les colonies de *L. pneumophila*. En outre, les cultures de crachat peuvent être négatives chez 30 à 50% des patients qui ont une légionellose diagnostiquée par d'autres critères. La culture est plus sensible lorsque les échantillons sont prélevés directement au niveau du tractus respiratoire inférieur ou lorsqu'ils sont traités pour limiter la croissance de la flore normale (NdT).

Parce que le diagnostic de laboratoire de la maladie des Légionnaires est délicat, il est quelquefois utile de traiter les patients pour cette maladie potentiellement mortelle, simplement en cas de suspicion. Par exemple, on a diagnostiqué chez Mrs. R., une pneumonie grave, atypique, résistante au traitement antibiotique par une céphalosporine orale. En l'absence d'étiologie, et en attendant les résultats de la culture de légionelles, elle a été traitée avec un antibiotique connu comme étant efficace sur la légionellose. Cette décision médicale lui a peut-être sauvé la vie.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

In vitro, les légionelles sont sensibles à presque tous les antibiotiques. Cependant, un traitement efficace requiert que l'antibiotique pénètre dans les cellules infectées (érythromycine, tétracycline). Comme dans le cas de Mrs R., il n'est pas inhabituel que l'état des patients s'aggrave en cours de traitement avec une pénicilline ou une céphalosporine car ces antibiotiques ont une faible pénétration dans les cellules eucaryotes.

La prévention de la maladie des Légionnaires est actuellement pratiquée au niveau des institutions. Dans les hôpitaux, les hôtels et les grands immeubles où il y a eu des cas de légionellose, les systèmes hydrauliques sont contrôlés régulièrement. Lorsque l'on trouve des légionelles, les systèmes hydrauliques sont vidés et décontaminés à l'eau de javel, par irradiation, ou par chauffage de l'eau à 60°C.

Une immunité protective a pu être induite chez le cobaye par injection de différentes fractions protéiques bactériennes ou par inhalation d'une souche vivante mutée de *L. pneumophila*, incapable de pousser en intra-cellulaire. La vaccination, chez l'homme, spécialement chez les sujets à risque que nous avons déjà cités précédemment, pourrait être envisagée dans l'avenir.

AUTRES LÉGIONELLES ET MALADIES ASSOCIÉES AUX LÉGIONELLES

Outre *L. pneumophila*, d'autres espèces de légionelles responsables de maladies chez l'homme, ont été mises en évidence. En général, elles sont responsables d'infections liées à l'eau, et les signes cliniques qu'elles provoquent sont comparables à ceux de la maladie des Légionnaires. Parmi ces espèces, la plus importante est *L. micdadei*, connue comme l'agent de la pneumonie de Pittsburgh avant que l'on établisse sa relation avec *L. pneumophila*.

Certaines légionelles ont également été associées à une maladie appelée la fièvre de Pontiac. La maladie a d'abord été mise en évidence en 1968, au cours d'une épidémie touchant l'immeuble du Service de Santé Régional à Pontiac dans le Michigan, aux U.S.A. Dans cette épidémie, 95% des employés du service ont été touchés, avec de la fièvre, des douleurs musculaires, des maux de tête, et des vertiges qui ont disparu spontanément en 2 à 5 jours. Les causes de ce syndrome pseudo-grippal n'ont pas été identifiées à l'époque, mais des sérums des patients ainsi que du tissu pulmonaire prélevé sur des cobayes exposés à l'air respiré dans le bâtiment, ont été congelés pour un usage ultérieur. Après l'identification de *L. pneumophila*, 9 ans plus tard, les échantillons congelés ont été retestés. Les sérums des patients atteints de fièvre de Pontiac ont montré un taux significatif d'anticorps anti-*Legionella*, et les poumons de cobaye ont donné des cultures positives de *L. pneumophila*.

Comme la maladie des Légionnaires, la fièvre de Pontiac est une maladie liée à l'air; mais la similarité s'arrête là. Contrairement à la maladie des Légionnaires, elle affecte un grand nombre de personnes exposées, et peut toucher les personnes en bonne santé comme les individus à risque. Elle ne donne pas de pneumonie et n'est jamais fatale. Il se peut que ce ne soit pas une infection, mais plutôt une réaction d'hypersensibilité. On comprend mal comment la même bactérie peut provoquer des signes cliniques si différents.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les caractéristiques écologiques de *L. pneumophila* et leur relation avec l'épidémiologie de la légionellose?
2. Pourquoi la légionellose se manifeste-elle sous-forme d'épidémies?
3. Comparer la pneumonie à légionelles avec la pneumonie à pneumocoques (Chapitre 13).
4. Pourquoi tout le monde ne fait-il pas une légionellose étant donné la grande diffusion de ce germe?
5. Quels sont les autres pathogènes qui infectent l'homme à partir de l'eau, mais par des voies différentes de l'ingestion?

LECTURES SUGGÉRÉES

Cianciotto NP, Eisenstein BI, Engleberg NC, Shuman H. Genetics and molecular pathogenesis of *Legionella pneumophila*, an intracellular parasite of macrophages. Molec Biol Med 1989;6:409-424.

Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977;297:1189-1197.

Horwitz MA. The immunobiology of *Legionella pneumophila*. In: Moulder JW, ed. Intracellular parasitism. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:141-156.

Mandell GL, Douglas Jr RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious disease, ed. 3. New York: John Wiley & Sons, 1990:1764-1782.

Muder RR, Yu VL, Woo AH. Mode of transmission *of Legionella pneumophila;* a critical review. Arch Intern Med 1986;146:1607-1612.
Winn WC Jr. Legionnaires' disease: historical perspective. Clin Microbiol Rev 1988;1:60-81.

23 Les mycobactéries: la tuberculose et la lèpre

John K. Spitznagel et William R. Jacobs, Jr.

La tuberculose donne l'image d'une maladie pulmonaire contagieuse, chronique et grave, souvent mortelle. En fait, ce n'est que l'une des manifestations de l'infection par le bacille de la tuberculose. La tuberculose n'est pas une maladie unique, mais un état pathologique de gravité variable selon l'existence ou non d'un contact préalable avec les bactéries responsables de cette affection. L'infection, chez une personne qui n'a jamais eu de contact avec le bacille tuberculeux, est habituellement légère et guérit toute seule. Dans des cas très rares, elle peut évoluer directement vers une maladie grave généralisée. Beaucoup plus souvent, la personne infectée guérit et ne manifeste jamais de tuberculose déclarée.

Quelques individus vont faire une maladie secondaire, souvent plusieurs années après l'exposition primaire. Ils tombent malades car les bactéries qui ont causé la primo-infection restent dans l'organisme et échappent aux mécanismes de défense de l'hôte. La maladie secondaire correspond le plus souvent à la description classique de la tuberculose. Beaucoup des symptômes de la maladie ne sont pas dûs au bacille de la tuberculose lui-même, mais résultent des réactions d'hypersensibilité de l'hôte. Si ces réactions sont incontrôlées, elles peuvent entraîner la destruction des tissus.

Ainsi, la tuberculose est-elle un complexe d'évènements microbiologiques et immunologiques qui échappent à une définition simple. C'est un modèle de maladie infectieuse chronique, avec persistence de l'agent infectieux dans l'organisme, dont les manifestations cliniques sont liées aux réponses de l'hôte.

CAS CLINIQUE

Ms. C., 24 ans, enseignante afro-américaine, a récemment perdu 10% de son poids; elle a des sueurs nocturnes et se sent fiévreuse. Elle a une toux associée à des crachats verdâtres et sanglants. Son médecin suspecte une tuberculose pulmonaire et prescrit un test à la tuberculine. Quarante huit heures après, Ms. C. a une réaction cutanée très fortement positive, avec un épaississement de la peau et une rougeur au niveau du site d'infection. Le médecin l'oriente vers le service de santé local, où le diagnostic de tuberculose est confirmé par une radiographie des poumons (Fig. 23.1) et par la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants sur un frottis de crachat coloré.

L'interrogatoire révèle qu'entre l'âge de 10 ans et 12 ans, elle a vécu avec une tante, maintenant décédée, qui aurait eu une tuberculose. Les symptômes, le test à la tuberculine, la radiographie pulmonaire et les résultats du laboratoire concourrent tous au diagnostic de tuberculose.

Ms. C. s'inquiète de sa santé et se demande si elle peut continuer à enseigner. Par ailleurs, son mari et elle projettent d'avoir un bébé bientôt, mais elle craint les conséquences de la tuberculose sur la grossesse et sur l'état de son bébé. Son médecin la rassure et lui prescrit un traitement antibiotique par voie orale, d'une durée de plusieurs mois. Une fois le traitement débuté, elle peut reprendre l'enseignement et planifier sa grossesse.

On peut se poser les questions suivantes:

1. Comment Ms. C. a-t-elle attrapé la tuberculose de nos jours? Est-ce sa tante qui la lui a transmise?
2. A-t-elle développé des signes cliniques et des symptômes à la suite de cet éventuel premier contact avec le bacille de la tuberculose?
3. Pourquoi a-t-il fallu tout ce temps pour que Ms. C. ait les signes d'une tuberculose active?
4. Quels sont les évènements pathologiques et biologiques qui expliquent ces signes et ces symptômes? Pourquoi a-t-elle eu de la fièvre, une perte de poids, une toux, des crachats sanglants, une réaction positive à la tuberculine, et une radiographie des poumons anormale?
5. Quelle est la possibilité pour Ms. C. de transmettre la maladie à son mari? à ses élèves? à d'autres personnes?



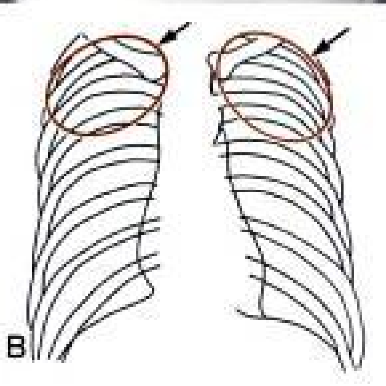


Figure 23.1. Tuberculose pulmonaire. Radiographie des poumons d'un jeune adulte ayant comme signes une toux d'apparition récente et une perte de poids; les images radiographiques montrent une opacité bilatérale au niveau des lobes supérieurs des poumons. Cette radiographie appartient à une personne différente de celle évoquée dans le texte, mais les anomalies observées sont les mêmes. Les zones les plus touchées sont entourées sur le dessin.

La tuberculose (appelée autrefois "consomption") a été l'une des grandes calamités de l'espèce humaine. Elle a, cependant, conduit à des améliorations importantes du niveau de vie et elle répond généralement à la chimiothérapie. De nos jours, la tuberculose reste une cause majeure de décès dû à une maladie infectieuse, dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il y a plus de 10 millions de nouveaux cas de tuberculose et 3 millions de personnes qui meurent de tuberculose chaque année.

La tuberculose atteint des taux alarmants aux Etats-Unis, et coïncide avec l'augmentation des cas de SIDA. Pendant plus d'un siècle, il y eu une baisse constante du nombre de cas de tuberculose aux U.S.A., et dans les autres pays industrialisés. Le nombre de cas est passé de 3% à 6% de 1986 à 1990, ce qui peut sembler peu important. Cependant, l'augmentation du nombre de cas est beaucoup plus importante que cela dans les grandes villes des U.S.A. (Fig. 23.2) et elle est très importante chez les minorités ethniques (Fig.23.3).

Au cours du siècle dernier, la tuberculose a été un sujet mythique étonnant; on a même parlé de «passion consomptive». On pensait que la maladie touchait les personnes sensibles et passionnées, et qu'elle leur donnait un teint pâle et alangui qui fut célébré dans la littérature et dans les opéras («La plante sensible» de Shelley, «La Traviata» de Verdi, «La Bohême» de Puccini). Ce n'est qu'à la fin du siècle dernier, lorsque Robert Koch a découvert la cause de la maladie, que le mythe a disparu.

LES MYCOBACTÉRIES

Les bacilles de la tuberculose appartiennent au genre bactérien *Mycobacterium*. Il comporte plusieurs espèces qui sont étroitement liées (Tableau 23.1). Les espèces autres que *M. tuberculosis* furent d'abord appelées «mycobactéries atypiques» car elles ne ressemblent que partiellement au bacille de la tuberculose; elles sont connues pour provoquer différentes maladies. Ce genre comprend également l'agent de la lèpre, *M. leprae*. Plusieurs mycobactéries sont des germes

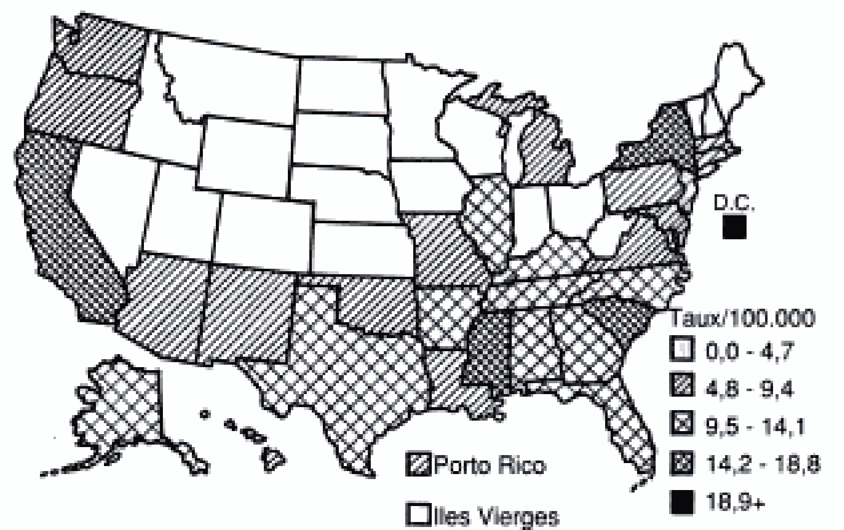


Figure 23.2. Taux de tuberculose par état, aux Etats-Unis en 1989.

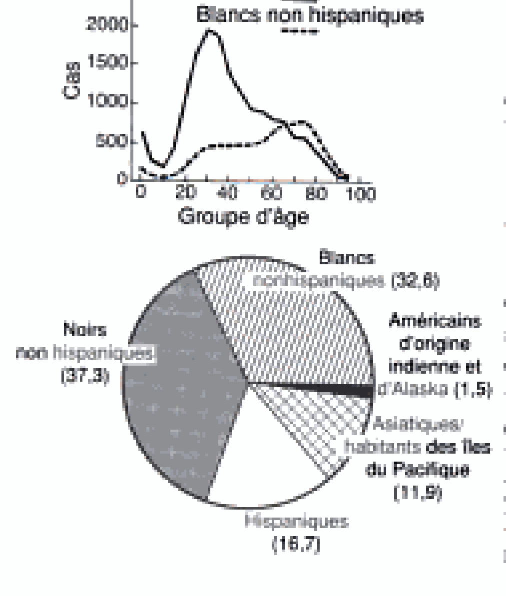


Figure 23.3. Incidence de la tuberculose en fonction de l'âge et de l'éthnie aux Etats-Unis en 1989.

inoffensifs, certaines d'entre elles vivent dans le corps humain sans causer de maladie, ou dans l'environnement, surtout dans le sol. Le genre se distingue par deux caractéristiques: l'acido-alcoolo-résistance et la lenteur de la croissance des bacilles.

L'acido-alcoolo-résistance - caractéristique des mycobactéries

Les mycobactéries appartiennent à un petit groupe de bactéries qui ont la capacité inhabituelle de retenir les colorants quand elles sont traitées avec des solutions acides. L'acido-résistance est due au fait que les mycobactéries sont entourées de composants chimiques particuliers, des cires. Celles des mycobactéries sont des longues chaînes d'hydrocarbures (curieusement, l'un des chercheurs de pointe dans ce domaine est un chimiste qui travaillait auparavant dans le pétrole!). La cire la plus importante s'appelle acide mycolique, et c'est un β-hydroxy acide gras lié de manière covalente à la muréine de la paroi cellulaire. Les cires des mycobactéries jouent aussi un rôle important dans la pathogénie, nous le verrons plus tard.

La barrière de cire introduit une grosse différence dans les propriétés de perméabilité de ces bactéries. En effet, les colorants habituels ne peuvent la traverser; c'est ainsi que les mycobactéries ne prennent pas les colorants utilisés dans la coloration de Gram et, ne peuvent donc pas être classées en bactéries Gram-positif ou Gram-négatif. Il est cependant possible de les colorer en utilisant des techniques spéciales. L'une de ces techniques consiste à faire fondre la cire temporairement, en chauffant un frottis de ces bactéries recouvert d'une solution saturée d'un colorant basique, tel que la fucshine. On peut aussi ajouter un détergent à la coloration. Le frottis coloré est ensuite traité avec l'acide chlorhydrique à 3% dans l'éthanol, qui décolore à peu près tous les germes sauf les mycobactéries. Le frottis est alors contre-coloré avec un colorant bleu pour donner un fond contrasté.

La résistance des mycobactéries aux agents chimiques et physiques les aide à survivre à la fois dans l'organisme et dans le milieu extérieur. Ainsi, sont-ils inhabituellement résistants à la destruction par les phagocytes. Comme ils sont très résistants aux produits bactéricides, les fabricants de désinfectants doivent tester leurs produits pour leur capacité à tuer les mycobactéries (les désinfectants qui tuent les mycobactéries contiennent en général de l'iode ou des détergents puissants). Les mycobactéries sont aussi très résistantes à la dessication ce qui contribue à faciliter leur transmission. Leur revêtement de cire ne les aide pas à

Tableau 23.1. Caractéristiques des mycobactéries les plus importantes en clinique[a]

Espèces	Réservoir	Virulence pour l'homme	Principales maladies causées	Transmission cas à cas	Taux de croissance in vitro	Température optimale de croissance (°C)
M. tuberculosis	Humain	+++	Tuberculose	Oui	L	37
M. bovis	Animal	+++	Tuberculose	Rare	L	37
Bacille de Calmet et Guérin (BCG)	Culture artificielle	±	Lésion locale	Très rare	L	37
M. kansasii	Environnement	+	Tuberculose-like	Non	L	37
M. scrofulaceum	Environnement	+	Lymphadénite	Non	L	37
M. avium-intracellulare	aviaire	+	Tuberculose-like	Non	L	37
M. fortuitum	Environnement	±	Abcès cutanés	Non	R	37
M. marinum	Eau, poisson	±	Granulome cutané	Non	L	30
M. ulcerans	probablement l'environnement; tropical	+	Ulcération grave de la peau	Non	L	30
M. leprae	Humain	+++	Lèpre	Oui	Nul	Non cultivable

a Cette table ne tient pas compte des nombreuses mycobactéries essentiellement saprophytes. L = Lente, R = Rapide

résister à la chaleur. Par exemple, ils sont tués pendant la pasteurisation du lait (dès un chauffage à 60°C, 30 minutes).

Une croissance lente

Les mycobactéries poussent très lentement. Leur temps de génération est mesuré en heures, et non en minutes; il n'est pas rare que les espèces pathogènes de ce genre aient un temps de doublement de 24 heures in vitro. Certaines mycobactéries poussent plus rapidement, mais elles se développent tout de même plus lentement que les bactéries ordinaires. Il est possible que la croissance lente résulte de l'incapacité à transporter des nutriments rapidement à travers la couche de cire. Une croissance lente entraîne un retard de diagnostic par la culture; les cultures sont incubées jusqu'à 8 semaines! (Pour éviter l'assèchement du milieu de transport, le laboratoire utilise des tubes à essai avec des bouchons à vis, plutôt que des boîtes de Petri). Sur gélose, les colonies de mycobactéries ressemblent à des morceaux de cire irréguliers et sont habituellement surélevées sur la surface de la gélose (NdT - aspect en choux-fleur). Lorsque l'on gratte les colonies avec une anse, on s'aperçoit qu'elles collent à la gélose, qu'elles sont difficiles à prélever, et qu'elles ne sont pas facilement mises en suspension dans une goutte d'eau pour réaliser un frottis.

Toutes les mycobactéries ne poussent pas sur milieux artificiels. Le bacille de la lèpre a jusqu'à maintenant résisté à la culture en dehors du corps humain ou de quelques animaux. L'impossibilité de faire pousser ces bactéries en routine au laboratoire, continue à freiner la recherche sur la lèpre. Des efforts importants sont effectués pour développer des tests de diagnostic rapide pour la tuberculose et pour la lèpre, qui utilisent des sondes d'ADN et des techniques d'amplification d'acides nucléiques (Chapitre 55).

RENCONTRE ET PORTE D'ENTRÉE

Il est probable que Ms. C. ait contracté la tuberculose en respirant des aérosols ou des particules de poussière contenant des bacilles de la tuberculose. Plus probablement, les gouttelettes chargées de bactéries étaient produites par les nombreuses quintes de toux de sa tante. En fait, la transmission de la tuberculose par voie aérienne est un moyen efficace de diffusion de la maladie, pour au moins deux raisons:

- Si elle n'est pas traitée, la maladie peut entraîner la formation de lésions pulmonaires ouvertes qui contiennent de grandes quantités de bactéries. La toux diffuse les germes à partir de ces lésions, dans l'environnement.
- Parce que les bacilles de la tuberculose sont très résistants à la dessication, ils sont capables de survivre longtemps dans l'air et dans la poussière de la maison. Ils pénètrent en général dans les poumons, véhiculés par les gouttelettes d'aérosols émises par la toux des patients tuberculeux. Ces particules constituent un matériel infectieux efficace car elles restent suspendues longtemps dans l'air et, n'étant pas capturées par la muqueuse, elles peuvent accéder aux alvéoles.

Ces deux caractéristiques expliquent l'épidémiologie de la tuberculose: il existe de nombreux cas dans les régions surpeuplées, surtout chez les jeunes enfants qui sont exposés de façon répétée aux micro-organismes.

La taille de l'inoculum de bacilles tuberculeux nécessaires à l'infection est habituellement élevée. Il existe une relation directe entre le nombre de bacilles dans le crachat d'un patient et la probabilité que des membres de sa famille qui sont exposés, contractent la maladie. La localisation des germes dans l'organisme dépend largement de la porte d'entrée. Par exemple, l'infection des poumons (dont la prévalence est plus élevée dans des pays comme les U.S.A) provient de l'inhalation des bactéries. L'infection des intestins ou des amygdales est due, en général, à l'ingestion des germes; en effet, les bacilles de la tuberculose peuvent s'attraper en buvant du lait non pasteurisé obtenu à partir de vaches infectées. Les troupeaux souffrent d'une maladie similaire à la tuberculose humaine, mais causée par des souches de mycobactéries bovines, *M. bovis*.

DIFFUSION, MULTIPLICATION, DOMMAGES

Les bacilles de la tuberculose ne produisent pas d'exotoxine ou d'endotoxine. Les manifestations graves de la tuberculose sont liées aux réactions de l'hôte vis-à-vis des micro-organismes, les lésions étant causées par une inflammation chronique incontrôlée et progressive, et par les bactéries présentes dans les macrophages. L'infection présente donc des manifestations différentes chez un sujet «vierge» (primo-infection) et chez une personne qui a déjà été infectée auparavant. La tuberculose se manifeste de deux façons:

- La **primo-infection tuberculeuse** (NdT) est la maladie des personnes qui sont infectées pour la première fois. Elle est généralement légère et souvent asymptomatique. Il arrive cependant que la maladie primitive, évolue directement pour donner une maladie systémique, telle que la méningite tuberculeuse, la tuberculose miliaire, ou les deux (voir ci-dessous). Dans tous ces cas, la réaction immunologique ne se développe pas.
- La **tuberculose secondaire** est généralement due à la **réactivation** de germes quiescents à l'intérieur de l'organisme. C'est l'aspect caractéristique de la tuberculose, maladie chronique associée à des lésions tissulaires étendues, et se terminant souvent par la mort si elle n'est pas traitée.

La primo-infection tuberculeuse

Après inhalation de bacilles de la tuberculose par Ms C., lorsqu'elle était enfant, elle a pu avoir un syndrome pseudo-grippal (ou encore aucun symptôme). Elle a probablement développé une inflammation aiguë localisée, suivie d'une réponse inflammatoire plus chronique.

La primo-infection tuberculeuse est caractérisée par une séquence d'étapes pathologiques et biologiques (Fig. 23.4). Les bacilles de la tuberculose sont ingérés par les macrophages résidents des alvéoles pulmonaires (Fig. 23.5). Ils s'y multiplient, d'abord dans les cellules puis à l'intérieur des macrophages non

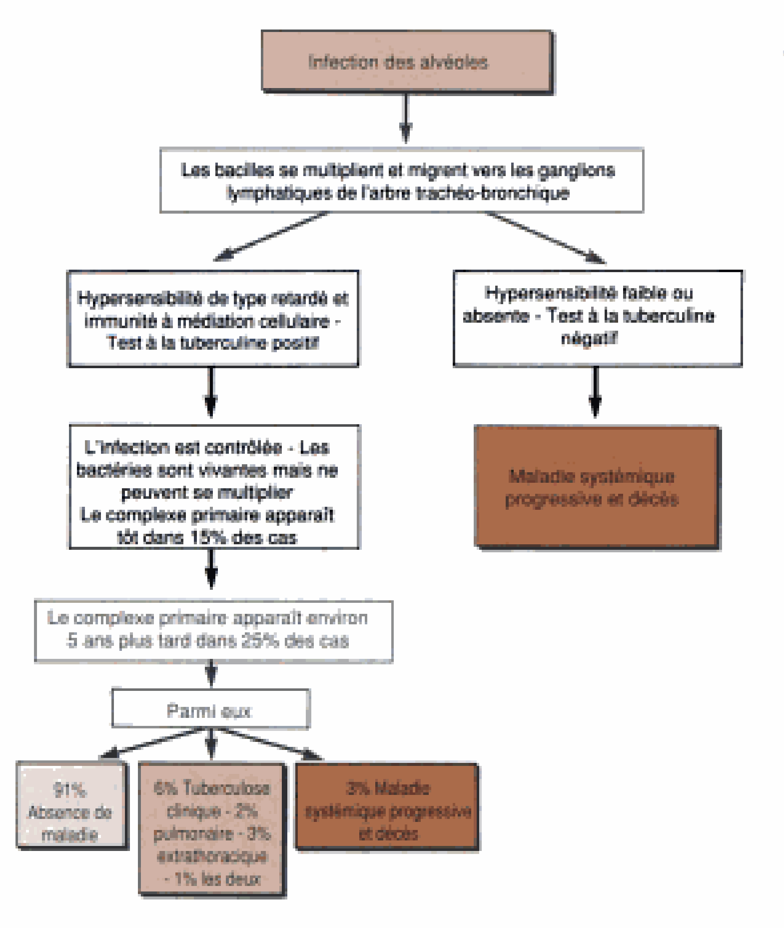


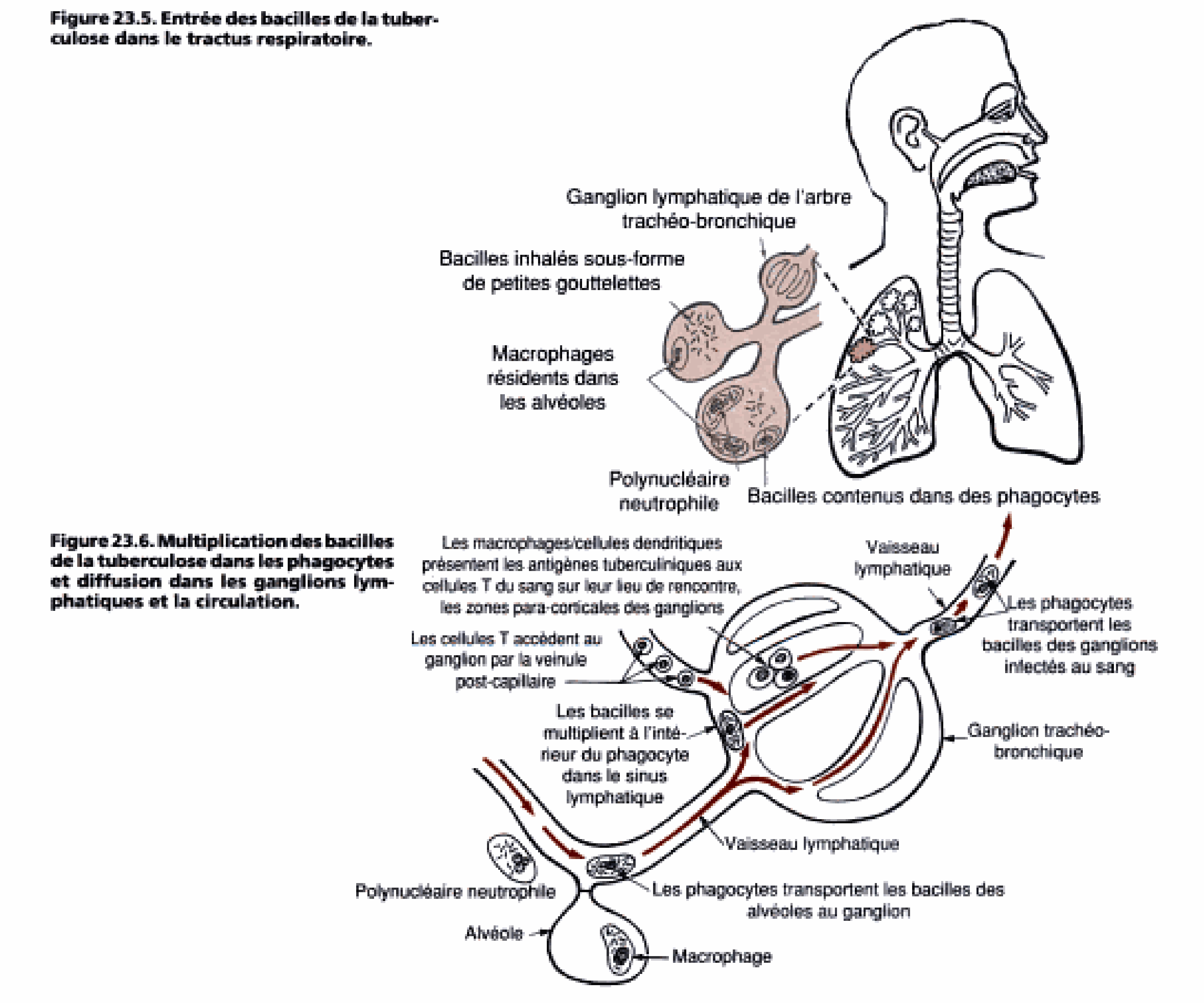
Figure 23.4. Histoire de la tuberculose non traitée.

résidents qui se regroupent dans ce site. Les cellules nouvellement arrivées se chargent de mycobactéries et migrent à travers les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques hylaires où il se produit une réponse immunitaire médiée principalement par les cellules T helper (Fig. 23.6). L'inflammation va maintenant se produire en plusieurs endroits - au niveau du site initial de l'infection, le long des canaux lymphatiques, et dans les ganglions lymphatiques régionaux. Cette séquence d'évènements dure environ 30 jours. En dépit de leur croissance lente, les mycobactéries se seront multipliées suffisamment et auront atteint un nombre important.

A cette étape de l'infection, le test à la tuberculine se positive généralement, et une radiographie des poumons révèle des zones croissantes d'opacité dans le poumon. Les défenses immunitaires freinent maintenant la prolifération des germes et retardent leur diffusion locale, alors que les macrophages, activés par les lymphocytes T, commencent à tuer les germes ou à ralentir leur croissance. Un certain nombre de bacilles de la tuberculose aura déjà disséminé dans tout l'organisme (Fig. 23.6). Dans les tissus, surtout au niveau des ganglions lymphatiques hylaires, les germes sont contenus dans des **tubercules**, petits **granulomes** consistant en cellules épithélioïdes, en cellules géantes, et en lymphocytes (la formation des granulomes est due en partie à une des cires des germes appelée «**cord factor**» parce qu'elle est responsable de la croissance de ces germes en structures ayant la forme de cordes. L'injection de «cord factor» donne des granulomes indiscernables de ceux provoqués par les bacilles de la tuberculose). Avec le temps, le centre des tubercules devient nécrotique et se transforme en masses acellulaires contenant des débris crémeux, appelées **materiel caséeux ou caseum**. L'association d'une lésion unique au niveau du poumon, souvent située juste sous la plèvre, et d'une caséification des ganglions lymphatiques des bronches est appelée **complexe primaire** («**Ghon complexe**» en anglais).

Figure 23.5. Entrée des bacilles de la tuberculose dans le tractus respiratoire.

Figure 23.6. Multiplication des bacilles de la tuberculose dans les phagocytes et diffusion dans les ganglions lymphatiques et la circulation.



La primo-infection tuberculeuse peut prendre deux aspects (Fig.23.4). Chez les personnes en bonne santé, les lésions guérissent spontanément et deviennent fibreuses ou calcifiées. Ces lésions persistent habituellement toute la vie et peuvent être observées des années plus tard sous l'aspect de nodules opaques sur une radiographie des poumons. Chez les patients immunodéprimés, les germes envahissent le sang. Ils peuvent se localiser dans presque tous les organes de l'organisme et y provoquer une maladie. Cela peut entraîner une infection généralisée potentiellement fatale connue sous le nom de **tuberculose miliaire disséminée**. Dans ce cas, les tubercules sont visibles dans tous les organes, y compris le foie, la rate, les reins, le cerveau et les méninges. Le nom de "miliaire" vient de la ressemblance des tubercules, macroscopiquement, avec des grains de mil.

Comment la primo-infection tuberculeuse s'arrête-t-elle? La réponse cellulaire primaire ne freine plus la multiplication des germes. Cependant, l'**immunité cellulaire** dirigée contre les bactéries se développe progressivement. Les macrophages, activés par les lymphokines produites par les cellules T, peuvent maintenant inhiber la croissance intra-cellulaire des bacilles de la tuberculose. (cf. Immunité à médiation cellulaire; Chapitre 7). L'**immunité humorale**, quant

à elle, ne joue pas un rôle majeur dans la réponse immunitaire vis-à-vis de la tuberculose, étant donné la localisation intra-cellulaire des bactéries. Des anticorps apparaissent dans la circulation, mais ils ne semblent pas jouer un rôle de défense efficace, et ne servent pas comme outils de diagnostic.

Bien que les macrophages activés tuent habituellement les bactéries intracellulaires, ils ne peuvent pas toujours détruire les bacilles de la tuberculose qui sont particulièrement résistants. Les germes intra-cellulaires peuvent cependant être maintenus sous contrôle pendant de longues périodes. Il se forme un équilibre instable; certains macrophages tuent les bactéries, d'autres sont eux-mêmes tués et libèrent leur contenu bactérien, d'autres encore renferment des bactéries quiescentes. Ces bactéries tuées vont entraîner une stimulation antigénique permanente.

Deux substances produites par ces cellules, l'interleukine-1 et le tumor necrosis factor ou TNF (Chapitre 6) sont connues pour contribuer aux symptômes de la maladie. Parmi ses nombreuses activités, l'**interleukine-1** agit comme médiateur de la fièvre qui survient chez les patients atteints de tuberculose. Le **tumor necrosis factor** ou **cachectine**, interfère avec le métabolisme des lipides et provoque une importante perte de poids.

HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE RETARDÉ ET TEST À LA TUBERCULINE

La réactivité immunologique vis-à-vis de la tuberculose peut être démontrée par le **test cutané à la tuberculine.** Il consiste à injecter des protéines fabriquées par le bacille de la tuberculose, regoupées sous le nom de **tuberculine** (il ne s'agit pas d'une molécule protéique isolée, mais d'un mélange appelé PPD pour «purified protein derivative»). Une réaction positive indique une immunité cellulaire vis-à-vis des bacilles de la tuberculose et se manifeste par une rougeur et un épaississement de la peau 2 à 3 jours plus tard. Cette **réaction d'hypersensibilité de type retardé** reflète les évènements locaux qui ont lieu dans le tissu infecté. L'hypersensibilité retardée peut expliquer les diverses manifestations de la tuberculose comme la pleurésie (accumulation massive d'exsudat qui peut survenir dans les cavités pleurales), ou la soudaine inflammation des méninges dans la **méningite tuberculeuse.** Les bacilles de la tuberculose sont peu nombreux dans le liquide pleural ou dans le LCR au cours de ces infections, mais ils sont capables de provoquer une inflammation importante en réponse à une réaction tuberculinique locale. Le nombre de cellules inflammatoires est également très faible. Les différents aspects de la pathogénie de la tuberculose sont décrits dans la Figure 23.4.

Les bacilles de la tuberculose suscitent non seulement une réponse à médiation cellulaire, mais ils augmentent aussi le niveau général de la capacité de réponse immunologique. Cet effet **adjuvant** est utilisé expérimentalement pour accroître l'immunostimulation à d'autres antigènes. Le mélange de bacilles de la tuberculose tués, d'huile minérale, et d'un surfactant est connu sous le nom d'**adjuvant de Freund.** Son composant actif est un fragment de la muréine des micro-organismes, un **muramyl dipeptide** ou **MDP.**

La tuberculose secondaire

Des années après avoir acquis la tuberculose primaire, certaines personnes (c'est le cas de Ms. C.) développent les symptômes chroniques, nécrotiques, progressifs qui caractérisent la tuberculose (Fig. 23.4). L'apparition soudaine de la tuberculose secondaire peut quelquefois être due à l'affaiblissement de la fonction immunitaire; toute dépression du système cellule T-macrophage, peut rendre une personne anormalement vulnérable à la **réactivation** des mycobactéries présentes dans l'organisme sous forme latente. Bien sûr, la **réinfection** avec

des bacilles de la tuberculose acquis à partir de l'environnement extérieur, pourrait donner les mêmes manifestations. Certaines infections, telles que la rougeole, sont connues pour donner une dépression transitoire des réponses immunes à médiation cellulaire, y compris le test à la tuberculine, et sont connues pour prédisposer les patients à une réactivation de la tuberculose. Il est probable que d'autres agents aient les mêmes effets, mais moins évidents cliniquement. Les patients sous corticoïdes pour une maladie inflammatoire, ou qui subissent une chimiothérapie anti-cancéreuse, ou encore qui sont atteints du SIDA, peuvent attraper la tuberculose. Dans d'autres cas, la cause déclenchante de la réactivation n'est pas connue.

Une dépression légère du système immunitaire, due par exemple à des causes hormonales ou à d'autres causes peut ne pas être détectée. Ms. C., elle, ne souffrait pas de malnutrition, facteur possible de réactivation de la maladie. Par contre, il semblerait que les personnes de couleur soient plus touchées par la maladie (Fig. 23.3). Il existerait des facteurs génétiques, étant donné l'incidence élevée de cas cliniques chez les personnes ayant un type spécifique d'histocompatibilité, HLA-Bev 15. Chez les personnes âgées, la perte de compétence immunitaire survenant avec l'âge pourrait entraîner une activation de la maladie.

La localisation la plus fréquente de la tuberculose secondaire est le lobe supérieur du poumon. Cela peut être dû au plus grand degré d'oxygénation au niveau de ce site, ce qui favorise la croissance des bacilles de la tuberculose qui sont aérobies. Lentement, les lésions deviennent nécrotiques, caséeuses, et finissent par fusionner pour donner de plus grandes lésions. Avec le temps, les lésions caséeuses se liquéfient et déversent leur contenu dans les bronches. Ceci a plusieurs conséquences graves. Il se forme une cavité bien aérée où les micro-organismes peuvent proliférer activement. Le déversement de matériel caséeux distribue aussi les bactéries dans d'autres sites du poumon, ce qui peut conduire à une maladie qui progresse rapidement, connue sous le nom de «consomption galopante». De plus, le contenu des lésions caséeuses, chargées de bactéries, est répandu par la toux et devient une source de contamination de l'environnement. Parce que l'inflammation de la surface des bronches provoque une augmentation de la sécrétion de mucus, et stimule le réflexe de toux, les patients vont expectorer. La destruction des tissus donne des expectorations sanglantes. Dans la tuberculose avancée, les vaisseaux sanguins sont exposés aux cavités produites par la nécrose, et les patients peuvent mourir d'hémorragie en cas de rupture de ces vaisseaux.

Comment expliquer les différents symptômes de Ms. C.? La fièvre, la perte de poids, et les sueurs nocturnes sont probablement dues à la libération d'interleukine-1 et de tumor necrosis factor à partir des macrophages. Les crachats contiennent du mucus produit par les bronches enflammées et du matériel provenant des lésions caséeuses. L'inflammation bronchique peut avoir pour origine une réaction tuberculinique locale, due à la présence de protéine tuberculeuse dans le materiel caséeux. La patiente devient alors infectieuse et capable de transmettre la tuberculose à d'autres personnes.

LES MANIFESTATIONS DE LA TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie insidieuse. La plupart des gens n'ont pas la notion de leur premier contact avec le bacille de la tuberculose. Moins de 5 à 9% des personnes infectées ont des signes cliniques évidents de maladie dans les 5 ans qui suivent l'infection (Fig.23.4). Ce groupe de personnes inclue les patients ayant une immunité cellulaire insuffisante pour contenir les bactéries et qui développent une tuberculose miliaire. Cette infection rampante est très différente d'une réactivation de la tuberculose (bien qu'elle se manifeste parfois chez des patients atteints de tuberculose secondaire).

La tuberculose secondaire apparaît généralement 1 à 2 ans après la maladie primaire, probablement parce que c'est le temps qu'il faut pour développer une

hypersensibilité de type retardé. Bien qu'elle se localise le plus souvent dans le poumon, l'infection secondaire peut affecter les tractus génito-urinaire et gastro-intestinal, les testicules, les trompes de Fallope, les ovaires, ou la peau (c'est-à-dire presque tous les organes). La tuberculose osseuse (NdT - mal de Pott) est particulièrement débilitante lorsqu'elle touche la colonne vertébrale, qui peut s'affaisser, à la suite de la destruction tissulaire, entraînant une invalidité à vie. **Le cours de la maladie n'est pas prévisible sur le plan anatomique car les bacilles de la tuberculose ont la capacité de coloniser n'importe quel site de l'organisme.**

Etant donné les lésions provoquées dans la tuberculose par les réponses immunes de l'hôte, on peut se demander ce qui est le pire: la réponse immune à médiation cellulaire et ses conséquences désastreuses, ou bien l'absence de réponse vis-à-vis de la tuberculose. Sans immunité cellulaire et sans hypersensibilité retardée, il n'y aurait pas de nécrose caséeuse. Cependant, les bacilles de la tuberculose ne seraient pas maintenus sous contrôle et proliféreraient sans entraves. Il pourrait en résulter, par exemple, une tuberculose miliaire, maladie qui peut tuer beaucoup plus rapidement qu'une tuberculose pulmonaire chronique. Ainsi, la réponse immunitaire sert-elle à contenir l'infection, même si elle finit par entraîner de nombreuses lésions. En fait, l'organisme possède trois stratégies de défense. L'une comporte l'action antimicrobienne des macrophages activés. La deuxième stratégie consiste à cerner et à contenir la lésion par fibrose et calcification. La troisième consiste en l'expulsion par l'organisme du matériel caséeux, soit par l'arbre broncho-trachéal soit par d'autres voies. Les mécanismes de défense permettent ainsi à un grand nombre de patients atteints de tuberculose de freiner la progression de la maladie. Certains d'entre eux, à cause d'un déficit immunitaire évident ou du fait de caractéristiques particulières de leur système immunitaire, ont du mal à lutter contre les germes et développent des symptômes cliniques; beaucoup d'entre eux meurent de tuberculose.

DIAGNOSTIC

Test à la tuberculine

Le test cutané à la tuberculine est l'outil de diagnostic de la tuberculose le plus largement répandu. Il permet de détecter une réaction d'hypersensibilité retardée, mais ne traduit pas la présence d'une maladie active. Le test à la tuberculine consiste à injecter en sous-cutané, au niveau de l'avant-bras, une petite quantité de PPD qui est un mélange de protéines du bacille de la tuberculose. Un test positif se traduit par une rougeur et un épaississement de la peau 48 à 72 heures après l'injection. Le critère le plus important de positivité est l'épaississement et l'induration de la peau au site d'injection, provoqués par l'infiltration, à ce niveau, de phagocytes mononucléés et de lymphocytes T.

Ce test est particulièrement utile dans les populations, comme celles des U.S.A., où la tuberculose est devenue rare et où moins de 1% des enfants et des adultes jeunes ont un test positif. Le test est beaucoup moins utile dans les régions où une grande partie de la population a un test à la tuberculine positif ou a été vaccinée avec le BCG (voir ci-dessous). Un test positif qui fait suite à un test antérieurement négatif, indique une exposition récente au bacille de la tuberculose, ce qui constitue une indication de traitement (voir ci-dessous). Le personnel médical présente des risques certains, surtout s'il est au contact de patients infectieux. C'est la raison pour laquelle les étudiants en médecine devraient être contrôlés à intervalles réguliers.

Il y a certaines contradictions concernant ce test. Les patients immunodéprimés (comme les patients atteints de SIDA), peuvent ne pas avoir de réaction positive.

Ces patients sont dits anergiques ou non répondeurs. Un test de contrôle est habituellement effectué pour déterminer si la personne testée est, de façon générale, anergique. Il consiste à injecter de petites quantités d'antigènes de *Candida*, levure ubiquitaire qui est à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité retardée chez la plupart des individus, avant qu'ils aient atteint l'âge adulte. Un test positif à la tuberculine peut aussi traduire une réaction croisée vis-à-vis d'une mycobactérie autre que le bacille de la tuberculose. Ainsi, une personne infectée par des mycobactéries atypiques peut-elle donner un test positif à la tuberculine. Il est important de le savoir car les mycobactéries de ce groupe sont souvent résistantes aux médicaments anti-tuberculeux.

Examen microscopique et culture

Une approche diagnostique rapide comporte un interrogatoire minutieux, un examen direct d'expectorations ou d'exsudats, un test à la tuberculine (NdT), et une radiographie des poumons (Fig. 23.1). Bien que l'examen direct soit une technique simple, il demande une certaine expérience car les bacilles de la tuberculose sont parfois si fins qu'ils peuvent échapper à un examen rapide. Heureusement, ils sont reconnaissables car ce sont les seuls éléments colorés en rouge, apparaissant sur un frottis coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen. L'examen direct de l' expectoration est particulièrement important car l'infectiosité d'un patient est dépendante de la présence des bacilles de la tuberculose dans le crachat. **Tout étudiant en médecine devrait savoir comment faire une coloration de Ziehl-Neelsen**. Des méthodes plus sensibles de diagnostic rapide seront peut-être disponibles dans l'avenir. Ces méthodes sont particulièrement utiles dans le diagnostic de la méningite tuberculeuse, et comportent la détection d'un antigène spécifique du bacille de la tuberculose et d'un lipide, l'acide tuberculostéarique, dans le LCR.

La seule méthode rigoureuse de diagnostic est la culture des bactéries. La durée de la culture (2 à 8 semaines) constitue un problème. Ce temps peut être réduit en couplant la culture avec la PCR (Chapitre 55). Malgré cela, il faut insister sur l'importance de la culture lorsque l'examen microscopique est négatif. En effet, des crachats de patients ayant une tuberculose active peuvent contenir trop peu de bactéries pour être détectés microscopiquement, mais donner quand même une culture positive. Enfin, si les bacilles de la tuberculose poussent, il est important de tester leur sensibilité aux antibiotiques.

Quelles sont les autres maladies qui ressemblent à la tuberculose? Le Tableau 23.1 montre qu'elles sont nombreuses. Les principales sont celles causées par les mycobactéries atypiques, dont les plus fréquentes sont *M. avium-intracellulare* et *M. kansasii*. Les maladies provoquées par ces germes sont en général moins graves, mais elles peuvent aussi entraîner une incapacité physique et s'avérer fatales. Ces maladies entraînent des complications importantes chez les patients atteints du SIDA. D'autres maladies, qui doivent être inclues dans le diagnostic différentiel sont celles causées par les actinomycètes (*Nocardia*) et les champignons systémiques (Chapitre 38).

TRAITEMENT

Nous disposons maintenant d'excellents moyens thérapeutiques contre la tuberculose; ils comportent plusieurs médicaments très efficaces qui peuvent être administrés oralement à des patients ambulatoires, comme la **rifampicine**, l'**isoniazide** (INH), la pyrazinamide, et l'**éthambutol** (Tableau 23.1). Ces médicaments sont relativement peu coûteux (selon les critères des pays riches) et sont efficaces s'ils sont pris pendant 9 mois. Le traitement rend le patient rapidement non contagieux, de sorte que la quarantaine n'est plus nécessaire. Parce qu' il est urgent d'instituer un traitement, il est sage de le commencer avant

d'avoir les résultats de la culture, dans la mesure où les signes cliniques (l'histoire, l'examen, la radiographie), un frottis positif, et un test positif à la tuberculine sont en faveur de la maladie.

Trente ans de recherche clinique ont révélé l'importance d'un **traitement associant plusieurs médicaments**. Le problème est que les bacilles de la tuberculose acquièrent facilement des résistances aux médicaments anti-tuberculeux. Les mutations chromosomiques conduisent à des taux de résistance 1000 fois supérieurs par rapport à la souche sauvage, et surviennent chez une bactérie sur 10^6 ou 10^7. Or une cavité tuberculeuse peut contenir jusqu'à 10^{11} bactéries. Il n'est donc pas surprenant que les mutants résistants aux médicaments apparaissent le plus souvent chez les patients qui ont des bacilles de la tuberculose en cours de multiplication. Les résistances surviennent fréquemment dans les pays en voie de développement, où jusqu'à 60% des souches de *M. tuberculosis* sont résistantes à l'un des principaux médicaments anti-tuberculeux. Il n'y a qu'une seule solution, c'est de donner au moins deux médicaments différents. La probabilité qu'un germe devienne résistant à deux médicaments simultanément est infinitésimale (Chapitre 5). Cependant, cette mesure simple peut être trop coûteuse dans les pays pauvres où le traitement d'un patient atteint de tuberculose équivaut parfois aux revenus d'un travailleur.

Une autre raison d'utiliser une polythérapie est d'obtenir un effet **synergique**. Par exemple, l'INH agit sur les mycobactéries intra-cellulaires, alors que la rifampicine fonctionne à la fois sur les germes intra- et les germes extra-cellulaires, y compris les souches à croissance lente. Administrés ensemble, ces médicaments sont beaucoup plus efficaces que chacun d'entre eux donné séparément. Un autre médicament, la pyrazinamide, est également utilisé en chimiothérapie. Un dérivé de la rifampicine, récemment introduit, la rifabutine, semble être efficace contre les bacilles de la tuberculose résistants à la rifampicine. Ce médicament est également prometteur pour le traitement des infections provoquées par le complexe *M. avium-intracellulare*.

A cause de la nature chronique et variable de la tuberculose, il a fallu plusieurs années pour trouver la durée de traitement la plus appropriée pour soigner la tuberculose. On pense maintenant que 6 à 9 mois sont suffisants pour traiter la maladie pulmonaire. La tuberculose extra-pulmonaire peut nécessiter un traitement plus long. Un traitement habituel comporte l'INH et la rifampicine donnés ensemble pendant 6 mois, et la pyrazinamide au cours des 2 premiers mois.

LE SIDA ET LES INFECTIONS À MYCOBACTÉRIES

La tuberculose est à nouveau un problème majeur à cause de l'épidémie de SIDA. Aux U.S.A., l'augmentation du nombre de cas de SIDA est probablement la raison de la réapparition des cas de tuberculose. Parmi les nombreuses infections associées au SIDA, la tuberculose occupe une place prédominante car la maladie diffuse facilement par voie respiratoire. On peut la prévenir et la traiter. Il faut savoir que non seulement la personne infectée par le VIH est plus sensible au bacille de la tuberculose, mais la personne porteuse de *M. tuberculosis* à l'état latent, est beauoup plus susceptible de réactiver le germe et de développer les symptômes cliniques de la tuberculose après infection par le VIH.

L'incidence de la tuberculose parmi les patients atteints de SIDA est 500 fois plus élevée que dans la population générale. On note cependant des différences selon les groupes de population. Par exemple, entre 1985 et 1989, les cas rapportés de tuberculose dans la tranche d'âge 25-44 ans, ceux chez qui il existe la plus grande incidence de SIDA, ont augmenté de 37% chez les noirs américains, 43% chez les hispaniques, et 11% chez les blancs. L'incidence et la gravité de la tuberculose sont corrélées avec les principales manifestations immunologiques du SIDA, comme la diminution des CD_4 (Chapitre 7) par exemple.

Les patients atteints de SIDA qui font une tuberculose sont plus susceptibles de développer une maladie extra-pulmonaire, impliquant les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le tractus génito-urinaire, et le système nerveux central. En fait, ces patients réagissent comme le petit groupe de personnes de la Figure 23.5 qui font une tuberculose "galopante" ou tuberculose miliaire juste après l'infection primaire. La raison la plus probable de ces manifestations est la déplétion en cellules T CD_4+ qui, en association avec la perte de la fonction des macrophages, conduit au dysfonctionnement de l'immunité à médiation cellulaire.

La tuberculose chez les patients infectés par le VIH ou chez ceux qui ont le SIDA, est contagieuse et fatale, c'est la raison pour laquelle il est très important de la diagnostiquer et de la traiter. Outre les outils utilisés pour diagnostiquer la tuberculose chez les patients immunocompétents, les hémocultures sont essentielles dans ce cas. Le test à la tuberculine, qui peut se négativer à cause de l'anergie présentée par les patients qui ont le SIDA, est encore utile chez les patients infectés par le VIH qui n'ont pas encore évolué vers le SIDA. Ces patients répondent au traitement anti-tuberculeux comme les autres patients tuberculeux. Du fait que les crachats infectés peuvent être rapidement stérilisés, ces patients n'ont pas besoin d'être isolés.

Il est apparu récemment des souches de *M. tuberculosis* résistantes à tous les traitements habituels et qui ont infecté entre autres, des patients ayant le SIDA. On se retrouve, face à ces infections, dans la situation qui prévalait avant l'introduction des thérapeutiques actuelles, c'est-à-dire, l'ouverture de sanatoriums et l'isolement de ces patients.

Outre la tuberculose, ces patients atteints de SIDA, du fait de la diminution de leur immunité cellulaire, souffrent aussi de diverses infections opportunistes (Chapitre 67). L'une d'entre elles, particulièrement grave, est due à *M. avium-intracellulare*, et à d'autres "mycobactéries atypiques". Avant l'épidémie de SIDA, *M. avium* était rarement décrit comme cause de pneumonie, et on n'entendait pratiquement pas parler d'infections disséminées dues à ce micro-organisme. *M. avium* est souvent retrouvé dans l'eau et dans le sol et il est inoffensif pour la plupart des individus immunocompétents. C'est un problème plus grave chez les patients atteints de SIDA, surtout ceux qui sont à un stade tardif de l'infection VIH. Aujourd'hui, 8% des patients atteints de SIDA ont des infections disséminées à *M. avium*, contre 5% il y a deux ans. Les infections systémiques à *M. avium* touchent normalement de nombreux organes où les bactéries se multiplient jusqu'à 10^{10} bactéries acido-alcoolo-résistantes par gramme de tissu. Les infections à *M. avium* sont plus difficiles à traiter que les infections à *M. tuberculosis*, car *M. avium* est un germe plus résistant aux antibiotiques. Un traitement efficace nécessite environ 4 à 5 antibiotiques en association. Les fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine et les nouveaux macrolides (clarithromycine) constituent un apport prometteur dans le traitement de ces germes difficiles. De plus amples recherches sont nécessaires pour comprendre la pathogénie des infections à *M. avium* et pour cerner les mécanismes naturels de leur résistance aux anti-tuberculeux.

PRÉVENTION

L'histoire de la tuberculose suggère qu'elle peut être contrôlée de façon efficace par les mesures sanitaires et une amélioration du niveau de vie. Dans les pays défavorisés, des mesures supplémentaires s'imposent. On ne dispose pas de vaccin efficace à base de germes tués. L'immunologie de la tuberculose apporte une explication à cette question: les vaccins tués entraînent la synthèse d'anticorps circulants, qui ont une importance limitée dans la maladie. Pour induire une réponse immunitaire à médiation cellulaire, les antigènes doivent être présents pendant une longue période. Ce type de réponse est induit par les vaccins à base

de germes vivants, qui peuvent persister longtemps dans l'organisme.

Le vaccin vivant existe, c'est le **BCG**, ou Bacille de Calmette et Guérin, du nom des deux chercheurs français qui l'ont découvert. Il s'agit d'une souche bovine du bacille de la tuberculose qui a perdu sa virulence après culture prolongée in vitro. C'est un mutant avirulent fiable qui n'a donné aucun signe de réversion vers une forme virulente. Il est utile dans différents pays (NdT) où la tuberculose est endémique et où d'autres mesures préventives ne sont pas disponibles. Les propriétés de sûreté et d'efficacité du BCG en font un bon candidat comme porteur d'antigènes d'autres bactéries. Les gènes de ces antigènes sont clonés dans le BCG de façon à fabriquer un "vaccin multivalent" pour apporter une protection contre plusieurs maladies infectieuses (Chapitre 44).

Le BCG a un inconvénient: il provoque la "positivation" du test à la tuberculine (en fait, c'est un critère de succès de l'immunisation). Le BCG élimine un indicateur clinique d'importance, dans la mesure où la positivation de test à la tuberculine est un signe précoce d'infection. Aux U.S.A. ou dans d'autres pays où l'incidence de la tuberculose est faible, le BCG n'est pas utilisé de manière à pouvoir préserver le test à la tuberculine comme indicateur de conversion pour de nouveaux cas. En pratique courante, on administre de l'INH au personnel à risque ou à certaines personnes qui ont eu un test positif à la tuberculine. Ce traitement est appelé **chimioprophylaxie**. Pour pouvoir utiliser un seul médicament, il faut que ces personnes transportent un nombre de germes inférieur à 10^7, qui est la quantité requise pour que se développe une résistance antibiotique.

La tuberculose est contagieuse, et un individu peut être infecté sans savoir qu'il est contagieux. Cette maladie constitue donc un problème de santé publique. On estime, aux U.S.A. aujourd'hui qu'il existe 10 à 15 millions de personnes infectées qui sont asymptomatiques. On pense que plus de 90% des cas, à l'heure actuelle, proviennent de ce groupe. Par conséquent, Ms. C. et les personnes de son entourage doivent être suivies. Son mari, qui avait un test positif à la tuberculine et une radiographie des poumons négative a été placé sous traitement prophylactique à l'INH. Les étudiants de Ms. C. ont effectué un test à la tuberculine. Deux élèves de sa classe avaient un test positif à la tuberculine et ont eu également un traitement prophylactique à l'INH. Les autres élèves de la classe avaient un test négatif à la tuberculine, et ont été contrôlés pendant plusieurs mois. Pour plus d'informations concernant la chimiothérapie et la chimioprophylaxie, il est conseillé de consulter un ouvrage clinique.

CONCLUSION

La tuberculose est l'un des exemples les mieux étudiés de maladie humaine causée par des pathogènes intra-cellulaires facultatifs. Le fait que les lésions majeures de la maladie soient dues à l'hypersensibilité développée à la suite d'une exposition au germe, est un aspect essentiel de cette maladie. Ces lésions sont différentes lors du premier contact et lors des contacts suivants.

Le bacille de la tuberculose, du fait de son enveloppe cireuse inhabituelle, pousse lentement et se comporte en parasite, ménageant la vie de ses victimes pendant plusieurs années. En lésant les poumons, il assure sa diffusion à partir de l'organisme vers le milieu environnant et augmente ses chances d'infecter d'autres personnes. La disponibilité de médicaments anti-tuberculeux modernes permet de contrôler la maladie. Pour atteindre ce but, il faut des mesures sanitaires, associées à une détection des individus infectés et à une chimioprophylaxie. Là où les raisons économiques et politiques rendent difficiles un tel effort, la vaccination par le BCG peut aider à diminuer la prévalence de la maladie.

LA LEPRE

La lèpre partage quelques caractéristiques pathologiques et biologiques avec la tuberculose, mais en diffère par ses manifestations cliniques. Le contraste dans l'attitude sociale vis-à-vis de ces deux maladies est paradoxal. Parce que les lésions de la lèpre sont beaucoup plus visibles, les victimes de cette maladie ont été longtemps bannis, même si ces individus sont beaucoup moins infectieux que les patients atteints de tuberculose. La tuberculose qui, socialement, est la plus "acceptable" des deux maladies, est en fait beaucoup plus contagieuse. La lèpre est rare aux U.S.A. aujourd'hui, mais elle a toujours une importance mondiale. On estime à 2 millions le nombre de cas, surtout dans les pays du Tiers Monde où la maladie provoque des pertes économiques et une souffrance humaine.

La lèpre est causée par *M. leprae*, qui a été étudié de façon moins extensive que le bacille de la tuberculose car il ne peut être cultivé in vitro. C'est l'un des premiers micro-organismes que l'on ait pu associer à une maladie humaine. G. A. Hansen a découvert *M. leprae* dans les lésions de patients lépreux en 1873 et, c'est la raison pour laquelle la lèpre est souvent appelée **maladie de Hansen**. Le premier essai fructueux de culture du bacille de la lèpre au laboratoire n'a eu lieu qu'en 1960 lorsqu'on a découvert que *M. leprae* pouvait pousser dans les coussinets plantaires des souris. Même dans ces conditions, le rendement de bactéries est faible. En 1970, on a découvert que *M. leprae* pouvait causer une infection systémique chez le tatou où il peut atteindre plus de 10^{10} bacilles par gramme de tissu infecté. Cette découverte a révolutionné la recherche sur la lèpre car, pour la première fois, des quantités suffisantes de bactéries étaient disponibles pour effectuer des recherches sur les protéines, les acides nucléiques, les lipides, et les sucres de *M. leprae*. Aujourd'hui, de nombreux gènes codant pour certains antigènes importants de ce germe, ont été clonés et exprimés chez *Escherichia coli*, ce qui a permis de fabriquer de nouveaux réactifs pour analyser la réponse de l'hôte au cours de la maladie. La possibilité de cultiver *M. leprae* chez l'animal a accéléré les études de la sensibilité aux médicaments; avant cela, ces études dépendaient largement des constatations cliniques. Les expériences sur l'animal ont permis d'établir l'importance de plusieurs médicaments (dapsone, rifampicine, clofazimine). Comme pour la tuberculose, il est important d'utiliser deux médicaments en même temps pour éviter la sélection de mutants résistants.

Les bacilles de la tuberculose poussent mieux à faible température. De ce fait, ils poussent plus rapidement au niveau de la peau et des extrémités. Il existe deux formes polaires de lèpre: la lèpre **lépromateuse** et la lèpre **tuberculoïde**. Il existe aussi des formes intermédiaires (Tableau 23.2). La **lèpre lépromateuse** entraîne la perte des sourcils, et elle épaissit et élargit les narines, les yeux, et les joues, donnant un faciès léonin. La peau et les nerfs peuvent être touchés. Avec le temps, la perte des sensations locales conduit à des blessures au visage et aux extrémités. Ces dernières peuvent s'infecter secondairement, entraînant une résorption de l'os, une défiguration et l'apparition de lésions mutilantes. La lèpre lépromateuse est associée à une diminution de l'hypersensibilité retardée à la lépromine, qui est une préparation d'antigènes de bacilles de la lèpre extraits de tissus lépromateux humains. Ce manque de réponse est caractérisé par la suppression de la réponse immune spécifique dirigée contre *M. leprae*; c'est donc un facteur de virulence caractéristique de ces bactéries (cf. § "Paradigme").

La **lèpre tuberculoïde** se manifeste souvent sous l'aspect de lésions rouges, inesthétiques, localisées au niveau du visage, du tronc, et des extrémités. Elle entraîne un épaississement palpable au niveau des nerfs périphériques dû à la croissance des bacilles dans les gaines des nerfs. Les patients ayant ces symptômes sont habituellement sensibles à la lépromine. Contrairement aux patients atteints de la forme lépromateuse, les patients atteints d'une forme tuberculoïde peuvent avoir une réponse immune à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae*. Par ailleurs, il est difficile de trouver des bacilles acido-alcoolo-résistants dans une lésion tuberculoïde.

Tableau 23.2. Spectre de la lèpre

Type de lèpre	Tuberculoïde	Limite	Lépromateuse
Bacilles acido-alcoolo-résistants	Aucun →		Nombreux dans les tissus
Immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae*	Forte →	Faible à nulle →	→
Titres d'anticorps spécifiques de *M. leprae*	Titres faibles ou nuls →		élevés
Atteinte des nerfs	Importantes →	peu importantes →	→

La lèpre lépromateuse est donc la forme maligne de la maladie; elle est analogue à la tuberculose systémique progressive (miliaire), dans laquelle les bactéries se multiplient de façon importante. Dans les deux exemples, la réponse à médiation cellulaire est faible. On comprend mal pourquoi l'immunité à médiation cellulaire est abaissée chez les patients atteints de lèpre lépromateuse; on pense que les bactéries elles-mêmes pourraient jouer un rôle dans l'immunodépression. Récemment, on a montré que les personnes ayant un CMH de type HLA-DR3 seraient moins sensibles à la lèpre lépromateuse. Plus l'immunité à médiation cellulaire est abaissée, plus les manifestations de la lèpre sont importantes. Alors que les cas de lèpre lépromateuse évolués ne montrent aucune réactivité à la lépromine, les cas "limites" eux, montrent une réactivité.

La lèpre tuberculoïde est analogue à la tuberculose secondaire en ce sens que cette forme de lèpre provoque une immunité à médiation cellulaire vigoureuse et des réponses allergiques exagérées. En outre, dans la forme lépromateuse, les lésions sont riches en bacilles, alors que dans la forme tuberculoïde, les bacilles sont difficiles à mettre en évidence dans les tissus. Le pronostic est meilleur dans la lèpre tuberculoïde que dans la lèpre lépromateuse. Dans certains cas, la lèpre tuberculoïde peut guérir toute seule; mais elle peut aussi évoluer vers la forme lépromateuse.

Paradigme : modulation de la réponse immune de type cellulaire

Comment les pathogènes intra-cellulaires échappent-ils à la réponse immune cellulaire de l'hôte? Les pathogènes localisés à l'intérieur des cellules sont hors d'atteinte des anticorps, mais ils peuvent être détruits par une réponse immune cellulaire; c'est le cas de *M. leprae*, l'agent de la lèpre. Ce dernier possède en outre la capacité de supprimer les réponses à médiation cellulaire dirigées spécifiquement contre lui.

M. leprae, comme *M. tuberculosis* et *M. avium-intracellulare*, survit et se multiplie dans les macrophages. Ces mycobactéries ont un arsenal de moyens de défense dont elles se servent pour échapper à la destruction par les cellules tueuses professionnelles. Par exemple, *M. leprae* possède à sa surface un glycolipide impliqué dans la défense contre la destruction oxydative par les macrophages. On a longtemps pensé que *M. tuberculosis* possédait des mécanismes spécifiques inhibant la fusion phagosome-lysosome. Il est probable aussi que la croissance lente de *M. leprae*, caractéristique de ce pathogène, contribue à sa survie à l'intérieur de l'hôte.

Cependant, les macrophages ne sont pas les seuls agents dans la lutte contre les pathogènes intra-cellulaires. Pour que leur potentiel de destruction soit maximal, les macrophages doivent être activés. Cette activation des macrophages est médiée par les cytokines produites par les cellules T spécifiques. Dans certaines formes de lèpre, tout se passe comme si *M. leprae* avait la capacité **de réduire ou de supprimer les cellules T spécifiques**

responsables de l'activation des macrophages qui contiennnent des mycobactéries. Sans activation par les cellules T, les macrophages sont incapables de détruire les mycobactéries intra-cellulaires. Ainsi, le pathogène, en modulant la population des cellules T chez un hôte, accroît sa propre survie.

La lèpre est un exemple unique de maladie dont le spectre des signes cliniques est corrélé avec la présence ou l'absence de réponse cellulaire T spécifique. A une extrémité du spectre se trouve la lèpre tuberculoïde, forme de lèpre dans laquelle les patients ont des cellules T actives, spécifiques de M. leprae, capables d'activer les macrophages infectés par *M. leprae*. Dans cette forme de lèpre, les lésions nerveuses semblent être provoquées par les réponses des cellules T. A l'autre bout du spectre se trouve la lèpre lépromateuse qui, contrairement à la lèpre tuberculoïde, est caractérisée par l'absence totale d'activité de cellules T spécifiques de *M. leprae*, capables d'activer les macrophages. En effet, *M. leprae* a la capacité de déclencher la production de cellules T régulatrices, les cellules T suppressives, qui inhibent la prolifération des cellules T responsables de l'activation des macrophages infectés par *M. leprae*. Cette capacité de moduler les réponses des cellules T par l'induction de cellules T suppressives est également observée chez les leishmanies et les schistosomes.

L'épidémiologie de la lèpre est mal connue. On sait que c'est une maladie contagieuse. Cependant, pour être transmise, elle nécessite un contact étroit et prolongé entre les individus. Les personnes qui ont la lèpre lépromateuse ont tendance à propager des bacilles à partir du nez. C'est très certainement une source de contagion; on n'en connaît pas d'autres.

Le pronostic des patients atteints de lèpre s'est nettement amélioré avec l'introduction de médicaments efficaces, tels que la dapsone, la rifampicine, et la clofazimine. Paradoxalement, certains de ces médicaments entraînent une destruction si efficace des bactéries que les antigènes libérés sont responsables d'une inflammation importante appelée erythema nodosum leprosum. Cependant, un traitement approprié permet de soigner ces patients avec des effets secondaires minimes. Malheureusement, la résistance vis-a-vis des médicaments constitue quelquefois un sérieux problème. C'est la raison pour laquelle des efforts considérables ont été faits pour développer un vaccin constitué d'antigènes obtenus à partir de gènes clonés de *M. leprae* ou de souches de *M. leprae* cultivées chez le tatou. Des travaux récents ont montré que le BCG peut protéger contre la lèpre et des études sont en cours pour comparer l'efficacité du BCG seul et celle du BCG mélangé au dérivé obtenu chez le tatou, préparation de *M. leprae* tués par la chaleur. En outre, il est possible d'introduire dans le BCG des antigènes choisis pour fabriquer des vaccins recombinants efficaces.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les caractéristiques des mycobactéries attribuables à leur revêtement cireux?
2. Comment réaliser une coloration de Ziehl?
3. Quelles sont les propriétés des mycobactéries qui facilitent leur diffusion chez l'homme?
4. Quelle propriété des bacilles tuberculeux explique les lésions tissulaires de la tuberculose primaire? Quelle est l'origine de ces lésions?
5. L'immunité à médiation cellulaire dans la tuberculose est responsable des lésions tissulaires. Ce type de réponse immune a-t-il de bonnes ou de mauvaises conséquences pour l'hôte?
6. Quelles sont les différences et les similitudes entre les réponses immunes de la tuberculose et celles de la lèpre?

7. Quelles sont les étapes du diagnostic microbiologique de la tuberculose? Quels sont les problèmes rencontrés à chaque étape? Pourquoi les techniques sérologiques ne sont-elles pas utilisées?

LECTURES SUGGÉRÉES

Anonymous. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Joint position paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. Am Rev Respir Dis 1987;136:492-496.

Barnes PF, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiencies. N Engl J Med 1991;324:1644-1649.

Bloom BR. Learning from leprosy: a perspective on immunology and the Third World. J Immunol 1986;137:1-10.

Dannenberg AM. Pathogenesis of tuberculosis. In: Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill, 1980:1264-1281.

Horsburgh Jr CR. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991;324:1332-1338.

Rook GA. Progress in the immunology of mycobacterioses. Clin Exp Immunol 1987;69:1-9.

Stover CK, et al. New use of BCG for recombinant vaccines. Nature 1991;351:456-460.

24 La syphilis: maladie historique

Edward N. Robinson, Jr., Penelope J. Hitchcock, et Zell A. Mc Gee

La syphilis est une des maladies sexuellement transmises classiques. Elle a toujours occupé une place centrale dans l'histoire de la médecine et elle resurgit après avoir décliné ces dernières années. Elle demeure une maladie curieuse et déroutante, caractérisée par plusieurs étapes qui se manifestent cliniquement de manière très différente. Les deux premières étapes (primaire et secondaire) sont aiguës ou sub-aiguës, alors que la syphilis tertiaire est une maladie chronique qui dure plusieurs années. En outre, elle peut être transmise d'une mère infectée à son foetus, provoquant la syphilis congénitale.

L'agent de la syphilis est un spirochète, *Treponema pallidum*, qui ne peut être cultivé artificiellement. Il ne produit pas de toxines et l'on sait peu de chose sur sa pathogénicité ou sur les raisons pour lesquelles il échappe au système immun. Heureusement, *T.pallidum* reste très sensible à la pénicilline, ce qui explique la facilité de traitement de la syphilis aujourd'hui.

CAS CLINIQUE

Mr. B., 24 ans, homosexuel, arrive au dispensaire avec une fièvre, une polyadénopathie, et des taches de dépigmentation sur les paumes des mains et la plante des pieds. Récemment, il a remarqué une lésion grise, translucide, de la taille d'une petite pièce de monnaie à l'intérieur de sa lèvre inférieure. Le médecin reconnaît l'éruption maculaire sur les paumes de ses mains et sur ses plantes de pieds et la lésion sur sa lèvre comme étant caractéristiques d'une syphilis secondaire. Mr. B. déclare qu'il pratique la fellation et qu'il a également des relations sexuelles anales.

Un frottis de la lésion de la lèvre de Mr. B. est examiné au microscope à fond noir; il révèle la présence d'un grand nombre de spirochètes. La sérologie de la syphilis est également positive. Mr B. est traité par une injection de pénicilline; ses lésions et ses symptômes disparaissent. Il est considéré comme guéri alors même que sa sérologie restera positive pendant plusieurs années.

HISTOIRE DE LA SYPHILIS

Le mode de diffusion de la syphilis dans le monde reste un sujet de controverse qui ne semble pas pouvoir se résoudre. L'une des versions serait que Christophe Colomb aurait transporté le tréponème du Nouveau Monde en Espagne. Les premières épidémies de syphilis sont apparues en Europe peu de temps après son retour, mais ce n'est pas une preuve de l'origine américaine de la maladie.

La diffusion de la maladie en Europe a été rapide et, durant les premières décennies, le taux de mortalité fut très élevé. En 1494, le roi Charles VIII envahit l'Italie avec une armée de mercenaires venant de nombreux pays, dont l'Espagne. Au début de la guerre, comme il y avait très peu de combats, les mercenaires se sont divertis avec les femmes qui suivaient les armées. Ils ont été battus et renvoyés chez eux, véhiculant la syphilis dans toute l'Europe. Ce que l'armée de mercenaires n'a pas été capable de faire, la syphilis l'a fait. Et bien sûr, personne n'a voulu clamer qu'il était responsable de la transmission de la syphilis:

« Les Italiens l'appelaient la maladie espagnole ou française; les Français l'appelaient la maladie italienne ou napolitaine; les Anglais l'appelaient la maladie française; les Russes l'appelaient la maladie polonaise. Et... les premiers Espagnols qui ont nommé la maladie l'ont appelée la maladie de Haïti.»

Le poème de Fracastorius, *Syphilis Sive Morbus Gallicus*, publié en 1530, a donné à la «vérole» un nom non politique, celui du berger Syphilos. Ambroise Paré, en 1575, la désigne sous le nom de «Lues Venerea», la peste des amoureux. Au cours du 16ème et du 17ème siècle, de nombreuses manifestations cliniques de la syphilis ont été observées et repertoriées. L'un des aspects les plus étonnants de la maladie est que, dans les quelques années de son émergence, elle a cessé de tuer rapidement et a acquis les manifestations cliniques complexes qui la caractérisent maintenant (Fig. 24.1). La baisse de virulence du germe contribue à la notion que les pathogènes les plus efficaces ne tuent pas leur hôte. En fait, moins les symptômes sont sévères, mieux le germe pathogène assure sa pérénité. L'illustration parfaite de ce principe est le germe asymptomatique - l'hôte est non dépisté, et donc non traité. La force la plus sélective dans la nature est la capacité de se reproduire et non la capacité de produire une maladie. *T. pallidum* est particulièrement efficace en tant que parasite humain car, comme d'autres, il a les caractéristiques suivantes: transmission sexuelle, transmission efficace entre individus (transmission horizontale), longue période infectieuse, transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale), longue persistence chez l'hôte, et en général, mort seulement après plusieurs dizaines d'années d'évolution de la maladie.

En règle générale, les maladies sexuellement transmises «ne voyagent pas seules». Ainsi, pour les premiers médecins, il était difficile de séparer les manifestations d'une maladie (la gonorrhée) et d'une autre (la syphilis) car le même patient pouvait avoir attrapé les deux maladies à la fois. Beaucoup de médecins parmi ceux qui ont étudié ces maladies pensaient qu'il s'agissait d'entités séparées. Malheureusement, John Hunter a compliqué le problème pendant soixante ans. En 1767, dans une expérience courageuse mais mal conçue, il fit l'expérience de déposer sur sa peau du pus prélevé au niveau de l'urètre d'un homme atteint de gonococcie, ce qui entraîna l'apparition d'un chancre. Hunter avait sans aucun doute prélevé du pus d'un homme qui était coinfecté avec *Neisseria gonorrhoeae* et *Treponema pallidum*. Ce n'est que 60 ans plus tard que Philippe Ricord distingua correctement les deux maladies l'une de l'autre. C'est encore lui qui décrivit les étapes de la syphilis (primaire, secondaire, et tertiaire).

L'un des épisodes les plus ignobles de l'activité médicale débuta dans les années 1930. Des «recherches» sur la syphilis (menées d'une façon considérée à l'heure actuelle comme répréhensible) ont été entreprises en 1932 dans le comté de Macon en Georgie (c'est ce que l'on a appelé «l'expérience de Tuskegee») et se sont poursuivies pendant des dizaines d'années. Sous les auspices du Service de la Santé Publique Américain, des médecins ont sciemment privé de traitement plusieurs centaines d'hommes noirs, dans le but de documenter l'évolution naturelle de la maladie. Alors qu'elle était connue du fait d'études médicales antérieures, ils ont laissé ces hommes développer les signes cardiaques et neurologiques caractéristiques de la syphilis tertiaire. Pendant toute une partie de



Figure 24.1. Dans le passé, la syphilis a enflammé les imaginations pour atteindre un degré extrême de pessimisme et d'hystérie. Cette illustration française attribue à la syphilis un degré de mortalité qui n'a jamais été constaté au cours de ce siècle, depuis que l'on dispose de tests de dépistage de la syphilis et de la pénicilline.

l'essai, pourtant, la pénicilline était disponible et connue pour son efficacité contre la syphilis.

Comment la syphilis a-t-elle changé au cours de ces dernières décennies?

Entre 1947 et 1965, il y a eu, aux U.S.A., une diminution importante des cas de syphilis rapportés. Cependant, depuis lors, l'incidence de la syphilis primaire et de la syphilis secondaire a augmenté d'environ 6000 nouveaux cas en 1956 à environ 50.000 en 1990. Bien que la syphilis ait été plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, chez ces dernières, elle s'est accompagnée d'une augmentation parallèle de la syphilis congénitale.

Historiquement, les homosexuels masculins constituent un réservoir significatif de syphilis aux U.S.A. Les rapports sexuels anaux entraînent l'apparition d'un chancre syphilitique au niveau de la muqueuse rectale. Parce que cette lésion est cachée et que les chancres sont généralement indolores, elle passe souvent inaperçue. Avec les changements de comportement dictés par la peur du SIDA, c'est-à-dire la réduction du nombre de partenaires sexuels et l'augmentation de l'utilisation du préservatif, l'incidence de la syphilis chez les homosexuels masculins a chuté de façon importante. L'épidémie de syphilis est localisée dans les régions du Sud et du Nord-Est des U.S.A. L'infection s'étend aux hétérosexuels, aux personnes qui ont un statut socio-économique faible, aux noirs, et aux drogués, surtout ceux qui utilisent la cocaïne.

LES TREPONEMES

L'agent de la syphilis est un **spirochète**; ce groupe de bactéries a un aspect tout-à-fait caractéristique. Elles sont hélicoïdales, minces, relativement longues (Fig. 24.2). Elles sont très répandues dans la nature; seules quelques-unes d'entre elles sont responsables de maladies chez l'homme ou l'animal. Les principales spirochétoses, chez l'homme, sont la syphilis, la borréliose de Lyme (Chapitre 25), la fièvre récurrente (causée par des espèces du genre *Borrelia*), et la leptospirose (due aux *Leptospira*). Il existe des spirochètes pathogènes très proches du tréponème pâle, mais qui ne donnent pas la syphilis. Ils sont responsables de tréponématoses endémiques dans les pays tropicaux (pian, pinta, bejel).



Figure 24.2. Photographie prise en microscopie électronique de *T. pallidum*, coloré négativement. Remarquez à l'extrémité sombre du micro-organisme, les points d'insertion des flagelles périplasmiques (structures contractiles ressemblant à des filaments), qui sont responsables du déplacement caractéristique en tire-bouchon, des tréponèmes.

T. pallidum est si fin (0,1 à 0,2 µm) qu'il ne peut être observé par les techniques microscopiques standard. Il peut être mis en évidence par des colorations spéciales (imprégnation argentique ou immunofluorescence) ou avec un éclairage spécial (microscope à fond noir). A l'état frais, au microcope, on peut observer les mouvements caractéristiques en tire-bouchon, et les flexions. Le tréponème ressemble aux bactéries Gram négatif par sa membrane externe, qui, bien que riche en lipides, ne contient pas de lipopolysaccharide. Contrairement aux flagelles des autres bactéries, qui dépassent librement dans le milieu, ceux des spirochètes sont contenus dans l'espace périplasmique.

Les informations concernant les mécanismes physio-phathologiques de *T. pallidum* ont été limitées par l'incapacité à cultiver les germes sur des milieux artificiels et par le manque de modèles animaux adaptés. En milieu artificiel, ces bactéries ne peuvent être maintenues en vie que pendant une courte période - quelques divisions tout au plus. Pour contourner ces contraintes, les efforts se sont portés sur la production et la caractérisation de protéines spécifiques de *T. pallidum*, en utilisant des gènes clonés chez *E. coli*.

RENCONTRE, PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION ET MULTIPLICATION

T. pallidum est très sensible à la dessication, aux désinfectants, et à la chaleur (seulement 42°C). Il est donc peu probable que la transmission se fasse autrement que par contact interhumain. Ni le siège des toilettes, ni la baignoire ne peuvent être incriminés. Les deux voies principales de transmission sont les rapports sexuels et la voie transplacentaire. Les rapports sexuels avec une personne ayant un chancre actif comportent un risque de contamination élevé.

Les germes pénètrent chez l'hôte sensible à travers les membranes muqueuses ou les petites abrasions de la surface de la peau qui surviennent lors des rapports sexuels. Une fois dans le tissu sous-épithélial, les germes se multiplient localement, à l'extérieur des cellules (Fig. 24.3). En culture, ils adhèrent aux cellules par leurs extrémités effilées et ils adhèrent probablement de la même façon aux cellules in vivo. Mais tous les tréponèmes n'adhèrent pas, et beaucoup d'entre eux sont transportés à travers les vaisseaux lymphatiques vers la circulation systémique. Ainsi, même si les manifestations initiales de la maladie consistent en une lésion cutanée isolée, la syphilis devient systémique presque tout de suite après sa transmission.

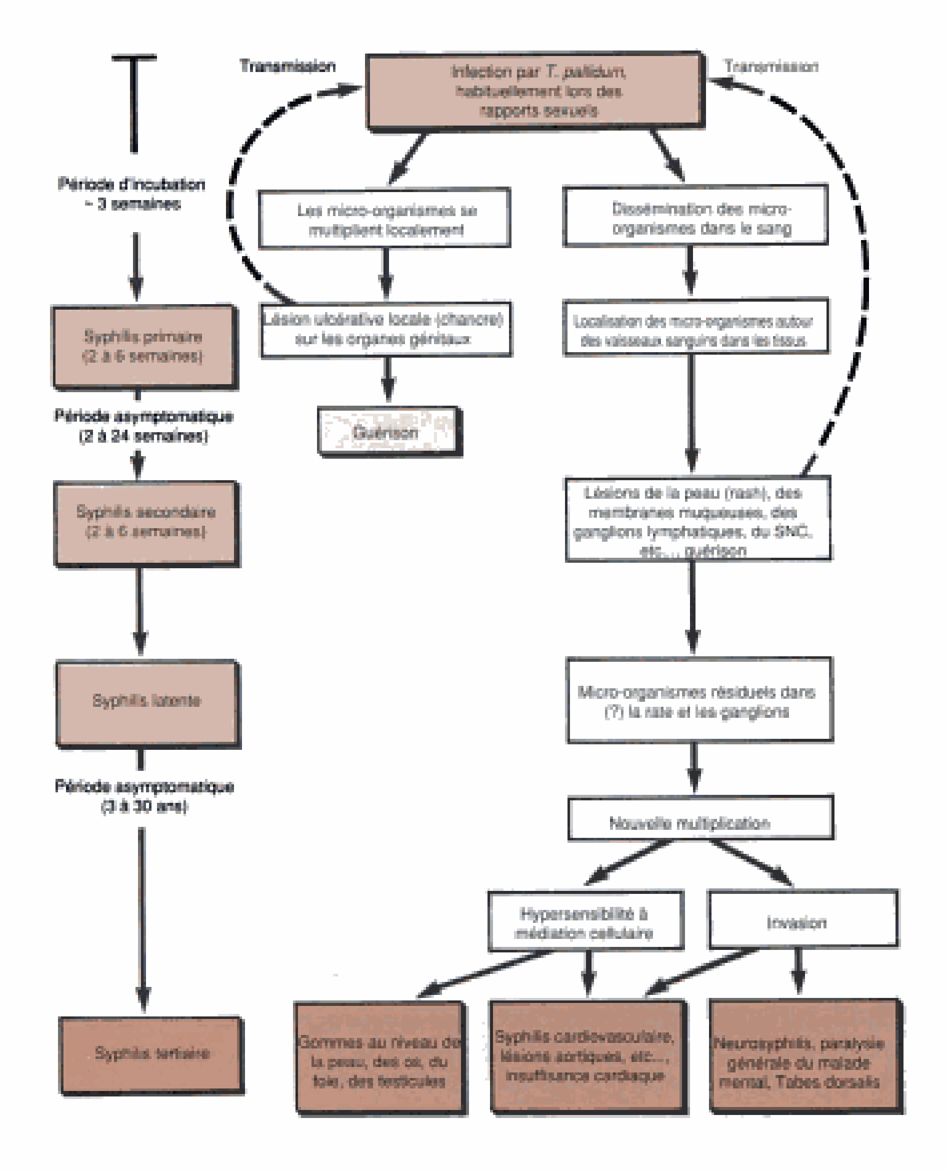


Figure 24.3. Pathogénie de la syphilis.

Les tréponèmes peuvent traverser la barrière placentaire à partir du sang de la mère infectée et provoquer une maladie chez le foetus. On ne sait pas comment les bactéries traversent la barrière placentaire. Une discussion générale sur la question est abordée au Chapitre 68.

LES DOMMAGES

Au début, les polynucléaires neutrophiles migrent vers le point d'inoculation, et sont remplacés plus tard par les lymphocytes et les macrophages. La lésion de la **syphilis primaire**, qui est indolore (**chancre syphilitique**) (Fig. 24.4) est le résultat de la bataille entre les tréponèmes qui se multiplient localement et les défenses cellulaires de l'hôte. Le temps qui sépare l'introduction initiale des micro-organismes et l'apparition de l'ulcère, dépend de la taille de l'inoculum. Plus le nombre de tréponèmes qui pénètrent, est élevé, plus le chancre apparaîtra tôt. Les lésions guérissent spontanément en 2 à 6 semaines, mais les spirochètes, eux, ont déjà diffusé dans le sang et peuvent être en train de causer des lésions à un autre endroit de l'organisme. Ce sont ces différentes lésions qui constituent les signes de la «syphilis secondaire», comme l'illustre le cas de Mr. B.

Le chancre syphilitique et d'autres maladies donnant des ulcères génitaux sont associés à un risque accru de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). On estime que les patients ayant un ulcère génital ont un risque trois à cinq fois supérieur d'acquérir l'infection par le VIH. De plus, des études récentes ont montré que le VIH pouvait être isolé des ulcères génitaux, ce qui augmente la probabilité de transmission du virus. Le rôle possible du chancre pour faciliter la transmission du SIDA souligne l'importance de reconnaître et de traiter rapidement la syphilis primaire.

Trois ou six semaines après que l'ulcère ait disparu, la forme secondaire de la maladie apparaît dans envrion 50% des cas. La **syphilis secondaire** est le résultat de la diffusion systémique du germe, et constitue la manifestation de la réplication des tréponèmes dans les ganglions lymphatiques, le foie, les articulations, les muscles, la peau, et les membranes muqueuses à distance du site d'apparition du chancre primaire. Les signes et les symptômes de la syphilis secondaire peuvent être si variés, et impliquer des tissus et des organes si différents, que la maladie a été appelée «la grande simulatrice». L'éruption cutanée et les autres manifestations de la syphilis secondaire disparaissent en quelques semaines ou mois, mais réapparaissent au bout d'un an environ chez un quart des individus atteints (Fig. 24.3).

L'évolution en deux temps, de la maladie est étonnante pour plusieurs raisons. Pourquoi le chancre primaire guérit-il? (On ne comprend pas comment les spirochètes détruisent tant de cellules épidermiques pour créer un chancre.) Pourquoi les mécanismes de défense qui sont si efficaces pour guérir le chancre primaire ne fonctionnent ils pas aussi bien par voie systémique, au cours de la syphilis secondaire? Comment la bactérie survit-elle dans l'organisme pendant de si longues périodes? Où se localise-t-elle, en intra-cellulaire ou en extra-cellulaire? Quel est le rôle de la réponse immune spécifique dirigée contre le tréponème, dans le déroulement de la maladie? Lorsque le traitement de la syphilis par la pénicilline donne de la fièvre et quelquefois un choc (ou réaction de Jarish-Herxheimer), les évènements cliniques suggèrent fortement une libération d'interleukine-1 (IL-1, responsable de la fièvre), et du tumor necrosis factor/cachectine (TNF, qui est responsable du choc - Chapitre 6 et 7). Si cette hypothèse est correcte, quelles molécules le spirochète libère-t-il pour stimuler la production de ces puissantes cytokines? Nous n'avons pas de réponses à ces questions ou à d'autres concernant les différents aspects de la syphilis. C'est l'une des maladies infectieuses les plus fascinantes et les plus étonnantes.



Figure 24.4. Chancre du pénis. C'est la première manifestation de la syphilis chez certains patients. La lésion était indolore et à l'examen au microscope à fond noir, de nombreux spirochètes mobiles, se déplaçant en tire-bouchon, étaient visibles, confirmant le diagnostic de syphilis. Notez que l'examinateur porte des gants, à juste titre!

Les mécanismes par lesquels les tréponèmes échappent aux défenses de l'hôte pendant plusieurs années, ne sont pas clairs. Récemment, il a été démontré que les protéines de la couche externe de la bactérie ne sont pas exposées à la surface. En d'autres termes, les anticorps dirigés contre ces protéines ne peuvent pas se fixer à la surface du micro-organisme. On ne sait pas si ces protéines sont masquées par une sorte de revêtement non défini, ou si elles apparaissent à la surface de la bactérie uniquement à certains moments.

Le mystère s'approfondit avec la guérison de la phase secondaire. Chez environ un tiers des personnes, les micro-organismes disparaissent et le patient est spontanément guéri. Chez les deux autres tiers des personnes, les tréponèmes restent latents pendant des années sans provoquer de signes cliniques ni de symptômes (Fig. 24.3). Chez à peu près la moitié de ces patients, les manifestations de la **syphilis tertiaire** finissent par se développer, quelquefois des années voir des dizaines d'années après l'infection primaire.

Chez les adultes, la syphilis tertiaire est responsable de la morbidité et de la mortalité associées à la maladie. Heureusement, la syphilis tertiaire est très rare aux U.S.A. où les tests sérologiques de dépistage, effectués en routine, permettent d'identifier la plupart des cas avant que cette phase ne se développe. La marque de la syphilis tertiaire est la destruction du tissu à la suite d'une réponse dirigée contre les antigènes tréponémiques. Les manifestations cliniques et pathologiques sont celles d'une **vascularite** et d'une **inflammation chronique**. Des masses molles, les gommes, formées de quelques tréponèmes et de cellules de l'inflammation, sont des lésions qui détruisent les os et les tissus mous, mais qui peuvent impliquer des organes vitaux tels que le foie. Dans la syphilis cardio-vasculaire, la vascularite implique les artères nourricières qui alimentent l'aorte thoracique. Le système nerveux central peut aussi être impliqué, soit par invasion directe du parenchyme par les tréponèmes, soit par infarctus cérébral dû à la vascularite.

Les signes cliniques de la neurosyphilis sont variables. La sévérité des manifestations dépend de la localisation des lésions. L'atteinte des colonnes dorsales de la moelle épinière entraîne des troubles de l'équilibre, ce syndrome est appelé **tabes dorsalis**. Il se manifeste souvent par une allure ataxique; cela entraîne en général, un traumatisme du genou et des articulations des chevilles qui provoque une croissance désordonnée de l'os, et un mauvais alignement du genou, ou parfois de la cheville, c'est ce qu'on appelle «l'articulation de Charcot». Il peut aussi y avoir une perte de la sensibilité cutanée au niveau de la poitrine, au niveau de l'intérieur des bras, et dans le bas des jambes. Une atteinte générale du cerveau entraîne une perte des fonctions motrices (**parésie**) ainsi qu'une perte graduelle des fonctions supérieures d'intégration et des changements de la personnalité. Ce tableau clinique est connu sous le nom de **paralysie générale du malade mental**. La pupille de Argyll-Robertson est un signe physique de neurosyphilis - la pupille ne réagit pas à la lumière, mais elle accomode quand un objet est déplacé en direction de l'oeil. Si on ne la traite pas, la neurosyphilis peut conduire à la mort du patient.

Les lésions de la syphilis tertiaire contiennent généralement peu ou pas de tréponèmes. Qu'est-ce qui dans ces conditions provoque les lésions tissulaires? Les chercheurs ont démontré que le système immunitaire joue probablement un rôle important dans le développement des lésions syphilitiques. Est-ce une réaction d'hypersensibilité? Ou existe-t-il une réaction croisée entre les antigènes tréponémiques et les antigènes tissulaires, en d'autres termes, s'agit-il d'une réponse auto-immune? On ne connaît pas la réponse. Cependant, des anticorps sont synthétisés et ce sont eux que l'on recherche pour faire le diagnostic de la maladie (sérologie de la syphilis).

La syphilis congénitale

Malgré l'existence de tests sérologiques qui peuvent détecter des formes latentes de syphilis, malgré les antibiotiques bon marché et sûrs dont nous disposons, et enfin, malgré (ou grâce à) la sensibilité persistente aux antibiotiques de l'agent responsable de la syphilis, environ 2000 à 3000 bébés sont nés avec une syphilis congénitale aux U.S.A. en 1990. Mais ce chiffre sous-estime le problème; la majorité des foetus infectés meurent in utero. Parmi ceux qui arrivent au terme, les manifestations sont variables, allant de la lésion d'organe pouvant entraîner le décès à l'infection silencieuse. Il peut y avoir des malformations congénitales qui sont immédiatement apparentes ou alors des anomalies du développement qui ne seront visibles que lorsque l'enfant grandira. Ces anomalies congénitales comportent la naissance prématurée, les retards de croissance intra-utérins, et des lésions multiples d'organes (infection du système nerveux central, pneumonie, hypertrophie du foie et de la rate). Les manifestations les plus courantes de la syphilis se voient vers l'âge de deux ans et comportent des déformations faciales et dentaires (les dents d'Hutchinson et les molaires de «mulberry»). D'autres signes moins fréquents incluent une surdité, une arthrite et les tibias en lame de sabre. La syphilis congénitale est d'autant plus tragique qu'elle peut être prévenue facilement en traitant par la pénicilline les femmes qui ont une sérologie de la syphilis positive au début de leur grossesse... quand elles se font suivre pendant leur grossesse.

DIAGNOSTIC

Avant ce siècle, les médecins se fiaient aux manifestations cliniques de la maladie pour faire le diagnostic de la syphilis. Par conséquent, seuls ceux qui avaient des lésions évidentes de la peau ou des muqueuses étaient considérés comme ayant la syphilis, et étaient donc soignés. Les patients atteints de syphilis asymptomatique ou latente n'étaient pas diagnostiqués et n'étaient donc pas traités. En 1905, Wassermann, Neisser et Bruck ont montré qu'une floculation visible se produisait lorsque des extraits de foie d'enfants morts de syphilis congénitale, étaient mélangés avec des sérums d'adultes syphilitiques. Plus tard, on s'est rendu compte qu'il se produisait la même réaction avec des extraits de foies normaux ou d'autres tissus. En d'autres termes, les sérums des patients atteints de syphilis contiennent des anticorps qui réagissent avec des tissus humains normaux. Le composant tissulaire a été identifié comme étant un lipide présent dans les membranes des mitochondries, et appelé **cardiolipine.** On ne sait pas pourquoi les patients atteints de syphilis fabriquent ces anticorps. En fait, ils sont produits chez des patients atteints d'autres maladies aussi; on met en évidence des réactions biologiques faussement positives pour la syphilis dans les anémies hémolytiques, le lupus érythémateux disséminé, la lèpre, l'abus de narcotiques, et chez les personnes âgées.

Le test original de Wassermann a conduit au développement de tests plus rapides et reproductibles. Il en existe plusieurs variantes, connues par leurs initiales (le **V**enereal **D**iseases **R**eference **L**aboratory test, **VDRL**, ou le **R**apid **P**lasma **R**eagin, **RPR**). Ils sont bon marché et faciles à utiliser, ce qui les rend fiables pour le dépistage initial de grandes séries de sérums. Cependant, leur relatif manque de spécificité oblige à tester tous les sérums positifs avec des tests spécifiques des tréponèmes, qui sont plus spécifiques, mais aussi plus difficiles à effectuer techniquement et plus chers aussi. On peut citer deux de ces tests: le **F**luorescent **T**reponemal **A**ntibody test (**FTA**) et le ***T. pallidum*** **I**mmobilization (**TPI**) test. Le FTA est une technique d'immunofluorescence indirecte. Le sérum du patient est mis en contact avec un étalement de *T. pallidum*. Les anticorps anti-tréponémiques sont détectés par addition d'anticorps de lapin ou de chèvre

fluorescents, dirigés contre les γ-globulines humaines. Ces anticorps réagissent avec les anticorps humains fixés et rendent les tréponèmes visibles au microscope à fluorescence. Le TPI est également un test spécifique. Il repose sur l'inhibition de la mobilité des tréponèmes par les anticorps spécifiques présents dans le sérum du patient. Ces tests demandent des réactifs spécialisés et un équipement particulier; ils sont habituellement pratiqués gratuitement par les centres de référence (NdT).

TRAITEMENT - «UNE NUIT AVEC VENUS, LE RESTE DE LA VIE AVEC MERCURE»

Deux avancées capitales dans le diagnostic et le traitement de la syphilis ont eu lieu durant le 20ème siècle - le développement des tests sérologiques pour le diagnostic de la syphilis et l'utilisation de la pénicilline pour traiter la maladie. Heureusement pour Mr. B. et pour les autres patients atteints de syphilis, les tréponèmes sont encore sensibles à la pénicilline.

Avant la pénicilline, le traitement dépendait d'un composé à base d'arsenic, synthétisé par Ehrlich au tout début du siècle (c'était le premier agent chimiothérapeutique de synthèse qui était actif). Il était appelé «606», en l'honneur des 605 echecs précedents de ce laboratoire. Avant l'introduction de la pénicilline, le traitement consistait en l'administration pénible, chère et dangereuse d'arsenic, de mercure ou de bismuth pendant au moins 2 mois et au maximum 2 à 3 ans. Une autre alternative était l'induction d'une fièvre, basée sur la thermosensibilité de *T. pallidum*. La fièvre était provoquée par l'injection intraveineuse de bacilles typhiques (et de leur endotoxine), ou bien (dans un excès de zèle thérapeutique), en inoculant délibérément le paludisme au patient (la quinine était disponible pour traiter le patient!). Actuellement, le traitement de la syphilis repose sur la sensibilité de *T. pallidum*, à la pénicilline et sur la capacité de l'organisme à maintenir des quantités efficaces de l'antibiotique dans le sang (benzathine pénicilline en intra-musculaire, bipénicilline) pendant une longue période. Des échecs thérapeutiques ont été observés avec la benzathine pénicilline dans la neurosyphilis et chez les patients infectés par le VIH atteints de syphilis. La raison la plus probable est l'incapacité de la pénicilline en suspension lipidique, à traverser la barrière hémo-méningée pour atteindre une concentration efficace. La pénicilline G aqueuse, administrée de façon répétée à hautes doses, en IV, est probablement efficace dans les cas de neurosyphilis.

CONCLUSIONS

Pendant la deuxième partie des années 1980, il y a eu la plus grande augmentation de cas de syphilis en une année, jamais rapportée en plus d'un quart de siècle aux U.S.A. Pendant cette période, une augmentation concomitante des cas de syphilis congénitale fut observée. Par ailleurs on a pu noter que la présence d'ulcères génitaux, comme dans la syphilis, augmentait le risque de transmission du VIH.

Plusieurs facteurs entretiennent l'épidémie de syphilis: la toxicomanie, un niveau socio-économique bas, le manque d'éducation parmi les groupes à risque, ou encore un accès limité aux soins.

Parmi toutes les MST, la syphilis devrait être la plus facile à contrôler pour les raisons suivantes:

- Les cas sont groupés - la plupart des patients concernés constituent une minorité de personnes ayant des revenus faibles, des hétérosexuels et leurs enfants.

- De bons tests de diagnostic sont disponibles - ils ne sont pas chers et donnent des résultats précis, et rapides.

- Il existe un traitement à dose unique, la pénicilline, qui est un antibiotique peu cher et efficace pour traiter la syphilis primaire et secondaire. En outre, la résistance aux antibiotiques ne constitue pas un problème.

Les solutions, impliquent donc des efforts sociaux, comportementaux, et de recherche biomédicale. Notre incapacité à prévenir et à contrôler la syphilis est due à nos points faibles en matière de recherche biomédicale ainsi qu'en matière de programme de société et de prestation de service. Pour paraphraser le commentaire de Winston Churchill à propos de la Russie, la syphilis est «une devinette enveloppée dans un mystère à l'intérieur d'une énigme». Il reste à voir si nous parviendrons à élucider cette énigme.

Questions d'évaluation

1. Quel est le rôle probable des anticorps anti-tréponémiques à chacune des trois étapes de la syphilis?
2. Comment expliqueriez-vous la guérison de la phase primaire et l'apparition de la phase secondaire de la syphilis?
3. En quoi la syphilis tertiaire ressemble-t-elle à une maladie auto-immune?
4. Quelle est l'étape de la syphilis où le patient est le plus contagieux?
5. Que faudrait-il faire pour faire disparaître la syphilis de la surface de la terre?
6. Si vous faisiez des recherches sur la syphilis, quels sont les problèmes auxquels vous vous attaqueriez?

LECTURES SUGGÉRÉES

Benedek TG. The "Tuskegee study" of syphilis: analysis of moral versus methodologic aspects. J Chron Dis 1978;31:35-50.

Dennie CC. A history of syphilis. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1962.

Fichtner RR, Sevgi O, Aral SO, et al. Syphilis in the United States: 1967-1979. Sex Transm Dis 1983;10:77-80.

Inglefinger FJ. The unethical in medical ethics. Ann Int Med 1975;83: 264-269.

Perine PL, Handsfield HH, Holmes KK, Blount JH. Epidemiology of the sexually transmitted diseases. Ann Rev Public Health 1985;6:85-106.

Pussey WA. The history and epidemiology of syphilis. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1933.

Rathburn KC. Congenital syphilis. Sex Transm Dis 1983;10:93-99.

Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. JAMA 1988;260:1429-1433.

25 La maladie de Lyme

Allen C. Steere

(**Note de Traduction** : Le chapitre "Maladie de Lyme" rédigé par A. C. Steere devrait s'intituler aujourd'hui "Maladie de Lyme **Américaine**". En effet, depuis sa rédaction, des découvertes importantes concernant l'agent causal ont démontré qu'il existait trois espèces bactériennes (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* et *B. afzelii*) associées à la "borréliose de Lyme", ainsi dénommée actuellement. Les observations des auteurs européens dès les années 1985 avaient déjà suggéré que l'épidémiologie de cette affection en Europe était très différente de celle de l'Amérique du Nord. L'explication réside probablement dans la diversité des espèces retrouvées en Europe, alors que seul *B. burgdorferi* sensu stricto est retrouvé de l'autre côté de l'Atlantique. Nous avons choisi une traduction très littérale de ce chapitre qui représente donc l'approche anglo-saxonne de la question. Pour permettre au lecteur d'obtenir toutes les informations importantes sur la version européenne de cette affection, nous citons en fin de chapitre quelques références bibliographiques).

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme est une affection de découverte récente, qui est transmise par une tique. L'agent causal est un spirochète, *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Avant la découverte de cette maladie, le genre *Borrelia* était connu uniquement comme responsable de maladies appelées fièvres récurrentes. Bien que différente de la syphilis, dans son mode de transmission, la borréliose de Lyme lui ressemble par la multiplicité des atteintes qu'elle provoque, par la présence de différentes phases cliniques et par le fait qu'elle peut prendre l'aspect d'autres maladies.

Comme pour la syphilis, la maladie de Lyme commence en général par une infection localisée, une lésion cutanée caractéristique ayant tendance à s'étendre et que l'on appelle erythema migrans, survenant au site de la morsure de la tique (1ère phase). En quelques jours ou quelques semaines, les spirochètes peuvent atteindre d'autres sites (2ème phase), en particulier d'autres sites de la peau, le système nerveux, les articulations, le coeur, ou les yeux. Les symptômes sont intermittents et variables à cette étape de la maladie. Après des mois ou des années, quelquefois après de très longues périodes d'infection latente, les spirochètes peuvent provoquer une infection chronique (3ème phase), le plus souvent au niveau des articulations, du système nerveux, ou de la peau.

CAS CLINIQUE

Mr. T., 27 ans, résidant dans le Connecticut, est atteint, courant Juillet, de douleurs articulaires et musculaires et d'une lésion cutanée érythémateuse s'étendant au niveau de la jambe. Trois jours plus tard, il a des maux de tête sévères, une raideur du cou, une photophobie, et des troubles légers d'idéation. Peu de temps après, de multiples lésions cutanées secondaires de forme annulaire apparaissent, puis une paralysie faciale du côté droit. Les sérologies mettent en évidence un titre élevé d'IgM anti- B.burgdorferi, *mais la réponse IgG reste négative. Ces symptômes disparaissent ou s'améliorent spontanément en quelques semaines.*

Un mois plus tard, il a une névralgie sévère au niveau de l'abdomen dans le territoire des dermatomes T8 à T11. Il s'ensuit des arthralgies intermittentes, qui surviennent au niveau d'une articulation à la fois, pendant plusieurs jours, suivies de périodes plus longues sans douleurs. Au cours de la deuxième année de maladie, il a tout d'un coup un genou qui enfle, puis l'autre. Le liquide articulaire contient de nombreux leucocytes, et sa réponse anticorps contre B. burgdorferi *est élevée en IgG et basse en IgM. Son profil immunogénétique montre qu'il a les spécificités HLA-DR4*

et HLA-DR2. Ses genoux restent enflés pendant environ 1 an, puis guérissent.

Sept ans plus tard, la maladie se manifeste à nouveau, il commence à noter des trous de mémoire, une léthargie, une somnolence, et une baisse de l'audition au niveau de l'oreille gauche. Il a toujours un taux d'IgG anti- B. burgdorferi *très élevé, mais pas d'IgM détectables. L'analyse du LCR montre une protéinorachie élevée et la présence d'anticorps anti-*B. burgdorferi*. Il est traité avec de la ceftriaxone en intraveineux pendant 30 jours. Ses troubles de la mémoire et sa fatigue s'améliorent au cours des mois suivants.*

HISTOIRE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME

La borréliose de Lyme est décrite comme une entité distincte en 1977 à cause du regroupement géographique d'enfants à Lyme, dans le Connecticut aux U.S.A., chez qui on avait diagnostiqué une arthrite rhumatoïde juvénile. La situation rurale de ce goupe de patients, ainsi que l'identification d'un erythema migrans comme caractéristique de la maladie a fait évoquer une transmission par un arthropode. Très vite, il est devenu manifeste que la borréliose de Lyme était une maladie impliquant différents systèmes, qui touchait essentiellement la peau, le système nerveux, le coeur et les articulations. Des études épidémiologiques chez des patients atteints d'un erythema migrans ont mis en cause des tiques du genre *Ixodes* comme vecteurs de la maladie. D'autres caractéristiques épidémiologiques sont décrites dans le Chapitre 73.

L'erythema migrans, en plus du fait qu'il a apporté des indices sur la cause de la maladie, a permis de relier la borréliose de Lyme aux U.S.A. à certains syndromes présents en Europe. Au début du siècle, plusieurs auteurs européens ont décrit cette lésion cutanée caractéristique qu'ils ont attribuée à des morsures de tiques du genre *Ixodes*. Plusieurs années plus tard, il a été reconnu que l'erythema migrans pouvait être suivi d'une maladie cutanée chronique qui avait déjà été décrite comme une entité séparée. Dans les années 1940, un syndrome neurologique (appelé syndrome de Bannwarth ou méningoradiculite) a été décrit en Europe. Ce syndrome est parfois précédé par un erythema migrans.

Ces différents syndromes ont été reliés de façon concluante en 1982, lorsque l'agent causal, un spirochète antérieurement non connu, appelé *B. burgdorferi*, a été isolé à partir de tiques *(Ixodes dammini)*. Les spirochètes ont été ensuite retrouvés chez les patients atteints de la maladie de Lyme aux U.S.A., et chez ceux qui avaient un erythema migrans, un syndrome de Bannwarth ou une acrodermatite en Europe. Les réponses immunes de ces patients ont été correlées avec ce germe. Bien qu'il y ait des variations régionales, les caractéristiques de base de la maladie sont identiques à travers le monde, et son nom le plus courant est maladie de Lyme ou borréliose de Lyme.

Alors que les différentes manifestations cliniques de la syphilis étaient groupées en une entité unique au 19ème siècle, ce n'est que dans les années 1980 que les nombreuses manifestations de la maladie de Lyme ont été, quant à elles, regroupées en une seule entité. Dans les deux maladies, le spirochète responsable peut survivre pendant des années, et après de longues périodes de latence, peut causer une maladie progressant lentement, atteignant surtout le système nerveux; dans les deux maladies également, les mécanismes de l'attachement des spirochètes, leur survie, et la façon dont ils lèsent les tissus de l'hôte, sont mal compris.

La maladie de Lyme est devenue récemment un problème majeur dans certaines parties du monde. La raison la plus évidente est la reconnaissance récente de la maladie, qui n'était pas définie par le passé. Cependant, la maladie de Lyme s'étend maintenant vers le Nord-Est des U.S.A., où elle provoque des petites épidémies localisées. On pense que cela est lié à l'augmentation importante du nombre de daims et de la tique vivant sur les daims, *Ixodes dammini*, qui transmet l'infection dans le nord-Est et dans le Centre-Ouest des U.S.A. D'un autre côté, les zones rurales où vivent les daims et les tiques des daims se sont peuplées de plus en plus de gens sensibles qui n'avaient pas été exposés préalablement au spirochète.

Borrelia

Le genre *Borrelia*, à côté des leptospires et des tréponèmes, appartiennent aux **spirochètes.** Comme chez tous les spirochètes, les **flagelles** de *Borrelia* sont entourés d'une **membrane externe** qui est associée simplement de façon très lâche aux structures sous-jacentes. Les *Borrelia* sont plus longs et plus lâchement enroulés que les autres spirochètes. Leur membrane externe est unique en ce sens que les gènes qui codent pour sa synthèse sont situés sur un plasmide. Cet arrangement peut être à l'avantage de la bactérie en favorisant les changements antigéniques au niveau de ses protéines. Les *Borrelia* sont des bactéries de culture difficile et poussent mieux à 33°C dans un milieu liquide complexe (appelé milieu de Barbour-Stoenner-Kelly - BSKII).

B. burgdorferi est la plus longue (20 à 30 µm) et la plus fine (0,2 à 0,3 µm) des espèces de *Borrelia* (Fig. 25.1), et elle a moins de flagelles (7 à 11). Toutes les souches de *B. burgdorferi* examinées à ce jour avaient quatre à neuf plasmides extrachromosomiques. Il s'agit de plasmides typiques superenroulés, mais aussi d'un type de plasmide linéaire qui n'a pas été retrouvé chez d'autres micro-organismes procaryotes (NdT- c'est faux depuis quelques années). L'un de ces petits plasmides linéaires (49 Kb) code pour les deux protéines majeures de la membrane externe du spirochète, A et B. Ces dernières peuvent subir une variation antigénique au cours de la maladie, mais cette variation semble mineure comparée à celle de *Borrelia recurrentis*, responsable de fièvres récurrentes.

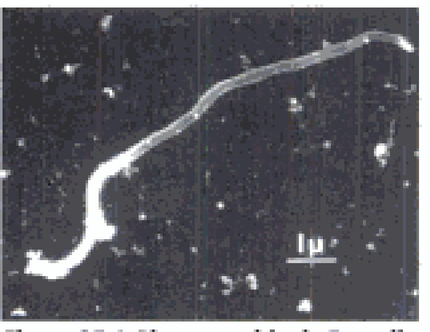


Figure 25.1. Photographie de *Borrelia burgdorferi*, prise en microscopie électronique à balayage.

RENCONTRE, PORTE D'ENTRÉE, DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Le spirochète de la maladie de Lyme est transmis par certaines tiques – *Ixodes ricinus* – qui se nourrissent normalement sur les souris et les cerfs. Le cerf fournit les conditions idéales pour l'alimentation, la reproduction et le transport des tiques. Chez l'homme, après que le spirochète ait été injecté par la tique, il peut diffuser localement dans la peau, il peut également disséminer par la lymphe ou le sang vers presque tous les sites. Comme le montre un test in vitro, les souches virulentes de *B. burgdorferi* sont capables de résister à l'action des monocytes du sang circulant, des macrophages, et des polynucléaires neutrophiles, alors que les souches avirulentes ne le peuvent pas. Ainsi, les spirochètes expriment apparemment un facteur de virulence qui les aide à éviter la première ligne de défense de l'hôte contre l'infection.

Les études in vitro ont aussi démontré que *B. burgdorferi* peut adhérer à différentes cellules des invertébrés ou des vertébrés, y compris les cellules des tiques et de l'homme. L'**adhérence aux glycolipides** est une preuve de leur tropisme tissulaire. Les micro-organismes adhèrent plus au **galactocérébroside** qui est localisé à la surface des cellules oligodendritiques dans le cerveau, qu'à d'autres glycolipides structurellement proches.

Dans les cultures cellulaires, *B. burgdorferi* traverserait la couche monocellulaire principalement au niveau des **jonctions inter-cellulaires**, bien qu'il puisse peut-être pénétrer également à travers le cytoplasme des cellules. Les anticorps dirigés contre les protéines A et B de la membrane externe peuvent réduire l'attachement des spirochètes aux cellules. Dans un modèle chez le rat, on a montré que les changements de perméabilité de la barrière hémo-cérébrale peuvent être mis en évidence 12 heures après l'inoculation de *B. burgdorferi*, et on a pu cultiver la bactérie à partir du LCR, dans les 24 heures. Bien que *B. burgdorferi* ait certainement ses niches préférées, telles que le système nerveux et les articulations, on ne sait pas encore comment elle parvient à rester dans ces sites, parfois pendant des années. Une des possibilités invoquées serait sa capacité à vivre en situation intra-cellulaire, mais on n'a encore aucune preuve qui confirme cette hypothèse.

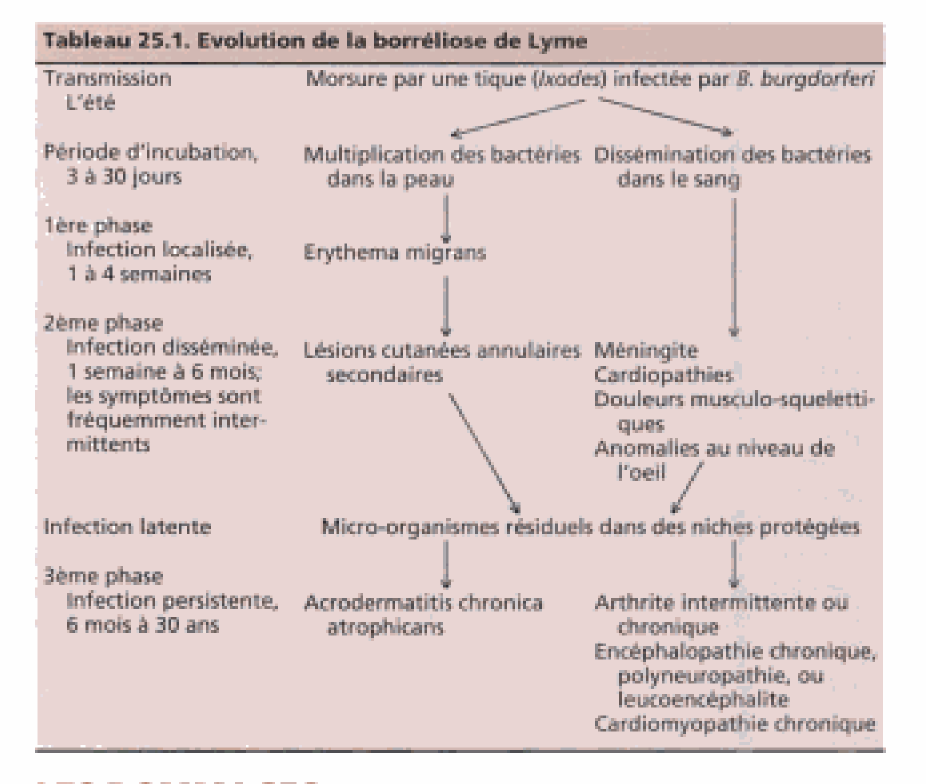


Tableau 25.1. Evolution de la borréliose de Lyme

Transmission L'été	Morsure par une tique (*Ixodes*) infectée par *B. burgdorferi*	
Période d'incubation, 3 à 30 jours	Multiplication des bactéries dans la peau	Dissémination des bactéries dans le sang
1ère phase Infection localisée, 1 à 4 semaines	Erythema migrans	
2ème phase Infection disséminée, 1 semaine à 6 mois; les symptômes sont fréquemment intermittents	Lésions cutanées annulaires secondaires	Méningite Cardiopathies Douleurs musculo-squelettiques Anomalies au niveau de l'oeil
Infection latente	Micro-organismes résiduels dans des niches protégées	
3ème phase Infection persistente, 6 mois à 30 ans	Acrodermatitis chronica atrophicans	Arthrite intermittente ou chronique Encéphalopathie chronique, polyneuropathie, ou leucoencéphalite Cardiomyopathie chronique

LES DOMMAGES

La **diffusion locale** de *B. burgdorferi* au niveau la peau, provoque une lésion cutanée caractéristique, **l'erythema migrans** (1ère phase, Tableau 25.1). L'**infection disséminée** (2ème étape) est souvent associée à des symptômes caractéristiques au niveau de la peau, du système nerveux et de l'appareil ostéo-articulaire. On peut voir des lésions cutanées annulaires secondaires, des maux de tête, une raideur légère du cou, et des douleurs mobiles des articulations, des tendons, du muscle, ou de l'os. Les spirochètes ont été vus ou isolés à partir de la plupart des tissus au cours de cette étape de la maladie.

B. burgdorferi n'est pas connu pour produire directement des dégâts tissulaires ou pour élaborer des toxines. Il semble plutôt entraîner des lésions tissulaires par sa persistence au niveau de ces sites et par la réponse immunitaire qu'il induit chez l'hôte. Histologiquement, tous les tissus affectés montrent une infiltration de lymphocytes et de nombreux plasmocytes. Les précurseurs des plasmocytes sont de grandes cellules qui ressemblent à des immunoblastes ou des cellules de Reed-Sternberg. Des **lésions vasculaires**, telles que des vascularites légères ou des occlusions, peuvent être observées dans de multiples sites, suggérant la présence, dans ou autour des vaisseaux sanguins, de *Borrelia* ou de complexes immuns.

Dans les semaines qui suivent, les cellules mononucléées des patients montrent une meilleure capacité de réponse aux antigènes et aux mitogènes de *B. burgdorferi*, une activité suppressive diminuée par rapport à la normale, et une activité «natural killer» réduite. La réponse IgM spécifique des spirochètes montre un pic entre la troisième et la sixième semaine; elle est souvent associée à une activation polyclonale des cellules B, ainsi qu'à la présence de complexes immuns circulants et de cryoglobulines. La réponse spécifique IgG se développe alors progressivement vis-à-vis d'un éventail croissant de polypeptides appartenant au micro-organisme. Pour des raisons que l'on ignore, la réponse immune vis-à-vis des protéines A et B de la membrane externe ne survient pas avant la deuxième année de maladie.

Plusieurs mois après l'apparition de la maladie, les patients, aux U.S.A., commencent, en général, à faire de brèves crises d'**arthrite**, surtout au niveau du

genou. Bien que le schéma varie, les épisodes d'arthrite deviennent souvent plus longs au cours de la deuxième ou de la troisième année de maladie, et chez un faible pourcentage de patients, l'arthrite chronique s'installe pendant cette période (3ème étape, Tableau 25.1). La lésion synoviale, chez ces patients, ressemble à celle des autres arthropathies inflammatoires chroniques telles que le rhumatisme articulaire aigu. Comme pour beaucoup d'autres maladies rhumatoïdes, l'arthrite chronique de Lyme semble avoir une base immunogénétique, la majorité des patients ayant les spécificités HLA-DR4 et HLA-DR2 (ceci est controversé cependant). L'arthrite, chez ces patients, ne répond pas au traitement antibiotique. Ainsi, chez les gens génétiquement sensibles, *B. burgdorferi* semble déclencher une réponse immune ayant les caractéristiques de réactions auto-immunes. Ces réactions peuvent se poursuivre assez longtemps après que la bactérie ait été tuée, peut-être à cause de réactions antigéniques croisées.

Une **atteinte neurologique chronique** peut aussi survenir dans la borréliose de Lyme, soit au niveau du système nerveux périphérique, soit au niveau du système nerveux central, parfois à la suite de plusieurs années d'infection latente. La forme la plus fréquente d'**atteinte chronique du système nerveux central**, affecte la mémoire, l'humeur, ou le sommeil, quelquefois avec de légers troubles du langage (NdT - très controversé). Parce que l'encéphalopathie de la maladie de Lyme répond généralement aux traitements antibiotiques, on pense que le processus pathologique est une infection bénigne du cerveau, multifocale, entraînant une faible destruction des neurones. En plus de l'encéphalopathie, de nombreux patients ont des **symptômes sensoriels périphériques** tels que des sensations de picotements ou des douleurs. Les biopsies pratiquées chez ces patients montrent surtout des atteintes axonales avec une infiltration de lymphocytes et de plasmocytes autour des vaisseaux entourant les nerfs. Plus rarement, les patients peuvent présenter un tableau ressemblant à la sclérose en plaque, sans que l'on puisse l'expliquer.

Le meilleur exemple de latence prolongée suivie d'une infection persistente, dans la borréliose de Lyme, est une lésion cutanée tardive appelée **acrodermatitis chronica atrophicans**, décrite d'abord en Europe. La lésion cutanée débute habituellement de façon insidieuse, avec une décoloration violacée et une enflure à une extrémité. La phase inflammatoire de la lésion peut persister pendant plusieurs années, voire des dizaines d'années, et elle conduit progressivement à l'atrophie de la peau. *B. burgdorferi* a été cultivée à partir de ces lésions jusqu'à 10 ans après leur apparition.

DIAGNOSTIC

La culture et l'examen direct de *B. burgdorferi* à partir de prélèvements, étant difficile, la sérologie constitue le diagnostic biologique le plus pratique. Comme pour la syphilis, la réponse immune spécifique peut être retardée, et les patients sont souvent "séronégatifs" pendant la 1ère phase de l'infection. Après les premières semaines d'infection, surtout si les spirochètes disséminent, la plupart des patients ont une sérologie positive. Comme avec d'autres tests sérologiques, il peut y avoir de faux-positifs et de faux-négatifs. Le Western-blot (Chapitres 37 et 55) est une aide utile pour trier les faux-positifs, et peut aider à diagnostiquer les patients qui ont des réponses anticorps faibles, au début ou au contraire, à la fin de la maladie. Chez un faible pourcentage de patients, l'antibiothérapie mise en place précocément au cours de la maladie, semble supprimer la réponse humorale spécifique, mais quelques spirochètes peuvent survivre dans des sites cachés. Ces patients peuvent encore avoir une réponse immune cellulaire vis-à-vis des spirochètes, mise en évidence par des tests prolifératifs, même si les anticorps dirigés contre ces spirochètes ne peuvent être révélés (NdT - l'étude de l'immunité cellulaire à des fins diagnostiques n'est pas utilisée en pratique). A l'heure actuelle, des techniques sensibles basées sur l'amplification de l'acide nucléique de *B. burgdorferi* et utilisant la PCR sont en cours de développement.

TRAITEMENT

Le traitement de la maladie de Lyme dépend de l'étape de la maladie et des manifestations cliniques. Pendant la première phase de la maladie de Lyme, la doxycycline orale ou l'amoxicilline sont généralement efficaces. Contrairement à *T. pallidum*, *B. burgdorferi* est modérément sensible à la pénicilline, et donc, l'antibiotique est moins souvent utilisé. La durée du traitement est guidée par la réponse clinique. Pour les patients qui ont une arthrite, on donne un traitement de 30 jours de doxycycline ou d'amoxicilline. La voie intra-veineuse est en général, nécessaire pour les gens qui ont une atteinte neurologique objectivée, et on utilise, dans ce cas, les céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone ou céfotaxime). La voie intra-veineuse est aussi utilisée pour les patients avec un bloc auriculo-ventriculaire important . Le traitement approprié au cours d'une maladie asymptomatique ou au cours d'une maladie de Lyme chez la femme enceinte reste une question en suspens. Il n'y a pas encore de vaccin disponible.

COMPARAISON DES SPIROCHÈTES

En plus de la maladie de Lyme et de la syphilis, il existe d'autres spirochétoses qui affectent l'homme aux U.S.A., il s'agit de la **leptospirose** et d'une autre borréliose, la **fièvre récurrente** (Tableau 25.2). Excepté la syphilis, ce sont des zoonoses qui atteignent l'homme accidentellement lorsqu'il est mordu par des tiques (fièvre récurrente) ou quand il entre en contact avec l'urine des animaux infectés (leptospirose). Les étapes initiales de ces spriochétoses comportent de nombreuses similarités, et incluent les symptômes suivant: fièvre, maux de tête, myalgies, méningite, photophobie, malaises, ou fatigue (Chapitre 24). Cependant, chacune de ces maladies présente des particularités cliniques. Comme l'indique son nom, la fièvre récurrente est caractérisée par des épisodes de fièvre élevée qui sont intermittents, et seraient dus aux variations antigéniques de la membrane externe de ce spirochète. Les leptospires ont un tropisme rénal.

La maladie de Lyme et la syphilis ont certaines caractéristiques en commun (Chapitre 24); les deux maladies présentent des phases cliniques s'étalant sur plusieurs années, et comportent des anomalies neurologiques dans la phase tardive de la maladie, quoi que les signes neurologiques soient différents. La fièvre récurrente et la leptospirose diffèrent par leurs caractéristiques propres.

Excepté pour la fièvre récurrente où l'agent peut être mis en évidence dans le sang, le diagnostic des autres spirochétoses est généralement clinique. Les tests sérologiques sont utilisés pour confirmer le diagnostic. Les spirochètes sont en général sensibles à un grand nombre d'antibiotiques.

Tableau 25.2. Principales caractéristiques des Spirochètes

Nom de la maladie	Agent causal	Mode de transmission	Aspects cliniques particuliers
Maladie de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Tiques du genre *Ixodes*	Erythema migrans, arthrite récidivante
Fièvre récurrente	*Borrelia recurrentis*, *B. hermsii*, autres	Pous du corps humains Tiques du genre *Ornithodorus*	Fièvre élevée récurrente
Syphilis	*Treponema pallidum*	Contact sexuel	Chancre, tabes dorsalis, aortite
Leptospires	*Leptospira sp.*	Contact (urine) avec les animaux infectés	Jaunisse, atteinte rénale

Questions d'évaluation

1. En quoi *Borrelia burgdorferi* diffère-t-elle des bactéries «ordinaires»? En quoi diffère-t-elle de *Treponema pallidum* ?
2. Préparez une petit exposé sur l'épidémiologie de la maladie de Lyme.
3. En quoi la maladie de Lyme ressemble-t-elle à la syphilis?
4. Parmi les trois étapes de la borréliose de Lyme, quelle est l'étape qui est typique de la maladie?
5. Pourquoi la maladie de Lyme a-t-elle certaines propriétés d'une maladie auto-immune?

LECTURES CONSEILLÉES

Assous, M. V. Borréliose de Lyme : mise au point et actualités. Feuillets de Biologie. 1995. 36: 15-25.

Baranton, G., Assous, M. et Postic, D. Trois espèces bactériennes associées à la borréliose de Lyme. Conséquences cliniques et diagnostiques. Bulletin de l' Académie Nationale de Médecine. 1992. 176: 1075-86.

Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. Microbiol Rev 1986;50:381-400.

Gerold Stanek, Susan O'Connell, Marco Cimmino, Elisabeth Aberer, Wolfgang Kristoferitsch, Marta Granström, Edward Guy, and Jeremy Gray. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. Wiener Klinische Wochenschrift. 1996. 108/23: 741-747. Traduction française à paraitre dans : Anciens Élèves de l'Institut Pasteur, dernier trimestre 1997.

Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321:586-596.

Steere AC. Lyme disease. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. Harrison's principles of internal medicine. 12th ed., New York: McGraw-Hill, 1991:547-548.

26

Les *Chlamydiae*: pathogènes du tractus génital et du tractus respiratoire

Marion L. Woods, II, Edward N. Robinson, Jr., Zell A. McGee, and Penelope J. Hitchcock

Les *Chlamydiae* sont la cause bactérienne la plus fréquente de maladie sexuellement transmise; elles sont le plus souvent responsables de cervicite et d'urétrite. La cervicite à *Chlamydiae* peut entraîner un certain nombre d'atteintes pathologiques au niveau des trompes de Fallope, des ovaires, et de la cavité péritonéale, que l'on regroupe sous le nom de maladie inflammatoire pelvienne (NdT- PID en anglais). Cette dernière, peut évoluer vers une fibrose des trompes avec des conséquences graves (stérilité, grossesse extra-utérine, douleur pelvienne chronique). Les *Chlamydiae* provoquent aussi des infections oculaires ainsi que des infections d'autres organes; *Chlamydia trachomatis* est la cause majeure de cécité pouvant être évitée, dans le monde. *C. psittaci* est un pathogène fréquent chez les oiseaux et les animaux domestiques et peut provoquer chez l'homme une pneumonie, la psittacose. Le pathogène le plus récemment identifié dans ce genre, *C. pneumoniae*, est une autre cause importante d'atteinte pulmonaire chez l'homme.

Toutes les *Chlamydiae* sont des **bactéries intra-cellulaires strictes** et ne peuvent être cultivées dans un milieu acellulaire. Leur cycle de vie comporte deux étapes, le corps réticulé, qui consitue la forme réplicative et métaboliquement active, et le corps élémentaire, qui est la forme de transit d'une cellule à l'autre.

CAS CLINIQUE

Mr C., 23 ans, consulte pour un écoulement urétral purulent. Le diagnostic de gonorrhée est porté (Chapitre 14) et il est traité par de la ceftriaxone (une céphalosporine) en injection intra-musculaire. Son état s'améliore, mais au bout de 3 jours, il remarque un écoulement urétral plus discret, mais persistant et ressent une douleur à la miction. Inquiet, car pensant que le traitement n'a pas été efficace, il vient consulter au Dispensaire des Maladies Sexuellement Transmises. Il dit n'avoir eu aucun rapport sexuel depuis sa dernière visite. Sa dernière partenaire sexuelle, Me. G., l'accompagne, bien qu'elle n'ait ni douleur, ni irritation, ni écoulement vaginal.

A l'examen clinique, Mr C. a un petit écoulement urétral clair. Me. G. est, elle aussi, examinée: elle a un écoulement verdâtre au niveau du col cervical. Ce dernier est enflammé et saigne facilement lorsqu'on nettoie les sécrétions adhérentes avec un écouvillon. Les colorations de Gram des sécrétions de Mr. C. et de Me. G. montrent de nombreux polynucléaires neutrophiles mais aucun diplocoque Gram négatif, qui pourrait indiquer une gonococcie persistante.

Mr. C. a une «urétrite post-gonococcique», maladie pouvant être provoquée par C. trachomatis. *Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de Chlamydiae, en immunofluorescence. Le temps d'incubation des infections chlamydiennes est en général plus long que celui des gonococcies. La ceftriaxone peut avoir éradiqué les gonocoques chez Mr. C. mais n'a pas éliminé les Chlamydiae, dans la mesure où ce sont des bactéries intra-cellulaires et que les pénicillines et les céphalosporines ne pénètrent pas dans les cellules humaines. Ainsi, Mr C. peut-il être co-infecté par des gonocoques et des Chlamydiae, et avoir les manifestations cliniques des deux maladies. Me. G., quant à elle, a une «cervicite muco-purulente», qui est chez la femme l'équivalent de l'urétrite gonococcique et chlamydienne.*

Le traitement initial de Mr. C. n'a pas été donné d'après les recommandations habituelles du Service de Santé Publique Américain, qui prend en compte le fait que 45% des cas de gonorrhée s'accompagnent d'une infection chlamydienne. Le traitement recommandé dans le cas d'une gonorrhée non compliquée est l'administration d'une céphalosporine pour le gonocoque et d'une tétracycline pour les Chlamydiae. Au Dispensaire, les deux patients sont traités avec de la tétracycline et on leur conseille vivement de revenir après le traitement pour vérifier qu'ils sont guéris de leur gonococcie et de leur chlamydiose.

Mr. C. ne revient pas au Dispensaire pour son contrôle, mais Me. G., elle, revient consulter. A l'examen, on note un écoulement cervical. Une zone molle est mise en évidence au niveau de l'annexe gauche, par palpation directe et en mobilisant le col d'avant en arrière. Cette constatation suggère fortement une salpingite. On lui fait un prélèvement cervical qui est placé dans un milieu de transport pour la culture des Chlamydiae. Me. G. précise que si elle revient consulter, ce n'est pas parce qu'elle est malade, mais parce qu'on lui a conseillé de revenir faire un contrôle après le traitement. Lorsqu'elle montre au médecin sa boîte de comprimés, il en reste dix - elle explique alors «qu'elle a dû oublier d'en prendre quelques-uns».

On peut se poser les questions suivantes:

1. Qu'est ce que les *Chlamydiae* et quelles maladies provoquent-elles?
2. Quelle est la fréquence de ces infections?
3. De quelle façon les *Chlamydiae* provoquent-elles une maladie?
4. Comment ces infections sont-elles diagnostiquées? Comment les différencie-t-on de la gonorrhée?
5. Quel est le meilleur traitement et la prophylaxie?
6. Ms. G. est-elle susceptible de faire un autre épisode de salpingite?
7. Risque-t-elle d'avoir des lésions définitives et graves à la suite de cette maladie?

LES MALADIES CAUSÉES PAR LES CHLAMYDIAE

Les *Chlamydiae* sont de petites bactéries qui ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur des cellules de l'hôte et qui provoquent de nombreuses maladies (Tableau 26.1). Au moins trois espèces sont responsables de maladies chez

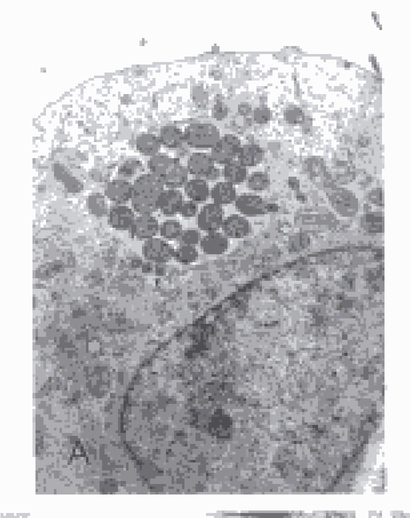
Tableau 26.1. Syndromes causés par *Chamydia sp.* chez l'homme.

Sérotype	Syndrome
A, B, C	Trachome
D à K	Cervicite muco-purulente; urétrite non gonococcique, épididymite, prostatite, maladie inflammatoire pelvienne (PID), endométrite, et périhépatite; conjonctivite néonatale à inclusions, et pneumonie du nouveau-né
L1, L2, L3	Lymphogranulomatose vénérienne
C. pneumoniae	Pneumonie et atteinte du tractus respiratoire supérieur
C. psittaci	Psittacose ou ornithose; syndrome pseudo-grippal

l'homme, *C. trachomatis*, *C. psittaci*, et *C. pneumoniae*. *C. trachomatis*, l'agent impliqué dans le cas clinique présenté au début du chapitre, est la plus diversifiée des trois espèces présentes chez l'homme. Elle peut provoquer des maladies aiguës ou chroniques des muqueuses de l'oeil, du poumon, du tractus génital, et d'autres organes. *C. trachomatis* peut être subdivisée en biovars (Tableau 26.1), chacun étant associé à un spectre différent de maladies. L'une des plus graves de ces maladies est le **trachome**, infection de l'oeil qui peut conduire à la cécité si elle n'est pas traitée. Elle est fréquente dans le Centre-Est des U.S.A. et dans d'autres régions arides du monde. C'est toujours la cause majeure de cécité dans certains pays en voie de développement.

Les **infections génitales** sont habituellement causées par d'autres biovars, bien que des souches oculaires puissent provoquer également des infections génitales. Les infections à *C. trachomatis* sont les maladies sexuellement transmises bactériennes les plus fréquentes aux U.S.A., avec environ 4 millions de cas par an. L'infection génitale à *Chlamydiae* se manifeste généralement sous la forme d'une **cervicite modérée** ou d'une **urétrite**, souvent peu douloureuse et avec un écoulement léger. La discrétion des symptômes peut expliquer pourquoi la maladie passe souvent inaperçue. Les personnes infectées étant souvent non dépistées donc non traitées, le nombre de porteurs de *Chlamydiae* aux U.S.A., est probablement beaucoup plus élevé que les chiffres ne l'indiquent. En effet, la grande majorité des porteurs ne savent pas qu'ils sont infectés.

L'infection à *Chlamydiae* n'a été que récemment reconnue comme une cause d'urétrite. Il y a encore peu de temps, si un patient avait une urétrite, on faisait une coloration de Gram sur le prélèvement urétral. Si l'on voyait des diplocoques Gram négatif, le diagnostic de gonorrhée était fait; si on ne voyait rien, le diagnostic était «urétrite non gonococcique» et la cause de la maladie restait en général non determinée.



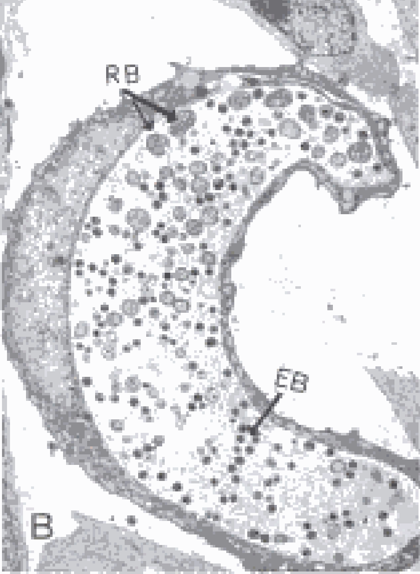


Figure 26.1. A. Corps réticulés de *C. trachomatis* métaboliquement actifs, en cours de division, contenus dans un phagosome. **B.** Un peu plus tard, inclusions matures de *C. trachomatis* contenant à la fois des corps réticulés (CR) et des corps élémentaires (CE).

L'aspect le plus important de l'infection survient chez les femmes. Comme pour la gonococcie, la cervicite chlamydienne peut entraîner des infections ascendantes du tractus génital supérieur, avec pour conséquence une fibrose des trompes, et une maladie inflammatoire pelvienne. Des complications à type de grossesse extra-utérine, de stérilité, ou de maladie inflammatoire pelvienne à répétition, peuvent entraîner une morbidité et une mortalité significatives, ainsi qu'un coût élevé, en matière de soins de santé (Chapitre 14).

Certains biovars de *C. trachomatis* provoquent des infections du tractus génital particulièrement graves; Ces souches sont plus invasives et sont à l'origine d'une maladie, la **lymphogranulomatose vénérienne** (LGV), qui provoque des abcès des ganglions. La **psittacose** ou **ornithose**, une forme de pneumonie, est la maladie la plus importante provoquée par une aure espèce de *Chlamydiae*, *C. psittaci*, qui peut être transmise par les oiseaux, les moutons, et d'autres animaux. *C. pneumoniae* est une cause fréquente de maladie du tractus respiratoire supérieur et inférieur, chez l'homme. Des études sérologiques effectuées dans sept endroits différents du monde indiquent que 40 à 60% des individus ont été infectés par *C. pneumoniae* avant l'âge adulte.

LES *CHLAMYDIAE*

La morphologie des *Chlamydiae* et leur composition en ADN en font des procaryotes (Fig. 26.1). Leur nature procaryote est soulignée par le fait qu'ils sont sensibles in vitro aux antibiotiques habituels tels que les pénicillines, les céphalosporines, l'érythromycine, et la tétracycline. Les *Chlamydiae* ont deux membranes, une membrane cytoplasmique et une membrane externe à double feuillet, comme les bactéries Gram négatif. Il n'a pas été mis en évidence de muréine au niveau de la paroi cellulaire, malgré la présence de PLP connues pour jouer un rôle dans la synthèse de la muréine. Ces protéines sont probablement responsables de la sensibilité des *Chlamydiae* à la pénicilline, in vitro. Cependant, cet

antibiotique ainsi que les céphalosporines ne peuvent être utilisés pour traiter les infections à *Chlamydiae* car ils ont une mauvaise pénétration à l'intérieur des cellules humaines où se trouvent les *Chlamydiae*.

Le génome chlamydien est très petit, environ 15% de la taille du génome d'*Escherichia coli*, et code pour environ 500 protéines. Les *Chlamydiae* sont des parasites intra-cellulaires strictes et la raison pour laquelle ils ne peuvent se multiplier à l'extérieur des cellules de l'hôte est peut-être qu'ils ne peuvent générer leur propre énergie. Ils n'ont pas d'enzymes oxydatives telles que des flavoprotéines ou des cytochromes, et dépendent de leur hôte cellulaire pour les composés riches en énergie tels que l'ATP (adénosine triphosphate). D'autres facteurs, encore inconnus, doivent contribuer à la dépendance des *Chlamydiae* vis-à-vis des cellules de leur hôte, car ces bactéries, bien qu'incapables de se multiplier à l'extérieur de la cellule, sont capables de synthétiser des protéines in vitro, lorsqu'on leur fournit de l'ATP et des acides aminés. Les *Chlamydiae* qui sont localisées à l'intérieur des cellules, synthétisent les macromolécules qui participent à leur propre développement.

PORTE D'ENTRÉE, MULTIPLICATION, ET DIFFUSION

Au cours de l'infection humaine, les *Chlamydiae* pénètrent dans les cellules épithéliales très rapidement. Ces cellules n'étant pas des phagocytes professionnels, les *Chlamydiae* sont à l'origine de leur propre phagocytose, un processus appelé **endocytose dirigée par le parasite**. Les *Chlamydiae* sont captées à l'intérieur de phagosomes (vacuoles liées à la membrane) comme la plupart des parasites intra-cellulaires (Fig. 26.1 et 26.3). Une fois dans les phagosomes, elles donnent des colonies microscopiques (appelées inclusions intra-cytoplasmiques) qui peuvent finir par occuper plus de la moitié du volume de la cellule. Les *Chlamydiae* évitent l'action des enzymes lysosomiales en inhibant la fusion des lysosomes avec les phagosomes. Lorsque les bactéries sont recouvertes d'anticorps spécifiques avant leur ingestion, la fusion phago-lysosomiale n'est pas inhibée; les lysosomes vont donc déverser leur contenu enzymatique dans les phagosomes, et les bactéries seront tués. Cela suggère que certains composants de surface des *Chlamydiae* (qui peuvent être masqués ou inactivés par les anticorps de l'hôte) empêchent la fusion.

Pour un petit procaryote, le cycle de vie d'une *Chlamydia* est inhabituellement riche en évènements. La forme infectieuse des *Chlamydiae*, c'est-à-dire le **corps élémentaire** (Fig. 26.1) est une petite sphère dense qui est transférée de cellule à cellule et d'hôte à hôte. Une fois entré dans les cellules de l'hôte, il se différencie, augmente de taille, devient métaboliquement actif et se multiplie par scission binaire. Les formes réplicatives de *Chlamydiae* sont appelées **corps réticulés**, à cause de leur apparence réticulée dans les colorations. Les corps réticulés sont très fragiles et doivent se redifférencier en corps élémentaires (la forme infectieuse du micro-organisme) avant de quitter la cellule.

Ce cycle de vie inhabituel peut être compris si l'on retient la chose suivante: les corps réticulés ne survivent pas à l'extérieur des cellules et perdent rapidement leur infectivité. Les corps élémentaires d'un autre côté, peuvent supporter des conditions très difficiles, et ont donc été comparés aux spores bactériennes. L'analogie est juste car, comme chez les spores, leur membrane externe est constituée d'une couche résistante de protéines, riche en ponts disulfure. La réversibilité de ces liaisons est un facteur probablement important dans la transformation des corps élémentaires en corps réticulés. Si les phagosomes contenant des *Chlamydiae* sont traités avec des agents réducteurs, les ponts disulfure des protéines d'enveloppe sont rompus, la bactérie prenant alors un aspect de corps réticulés. On ne sait pas s'il s'agit du mécanisme qui a lieu naturellement, mais c'est une possibilité, à cause des conditions réductrices que l'on trouve à l'intérieur des cellules. Le processus inverse, la transformation des corps réticulés en corps élémentaires, pourrait, dans le principe, être provoquée

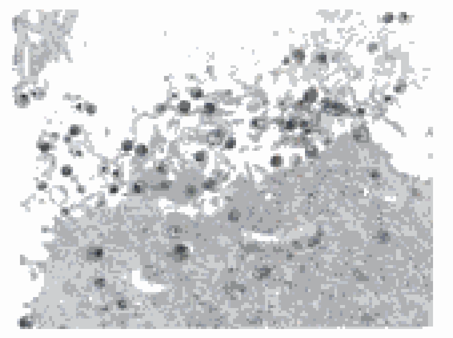


Figure 26.2. Le processus infectieux débute par l'absorption des *Chlamydiae* au niveau des microvillosités des cellules épithéliales cylindriques. Les corps élémentaires se dirigent vers la base des microvillosités où ils pénètrent dans des vésicules d'endocytose spécialisées.

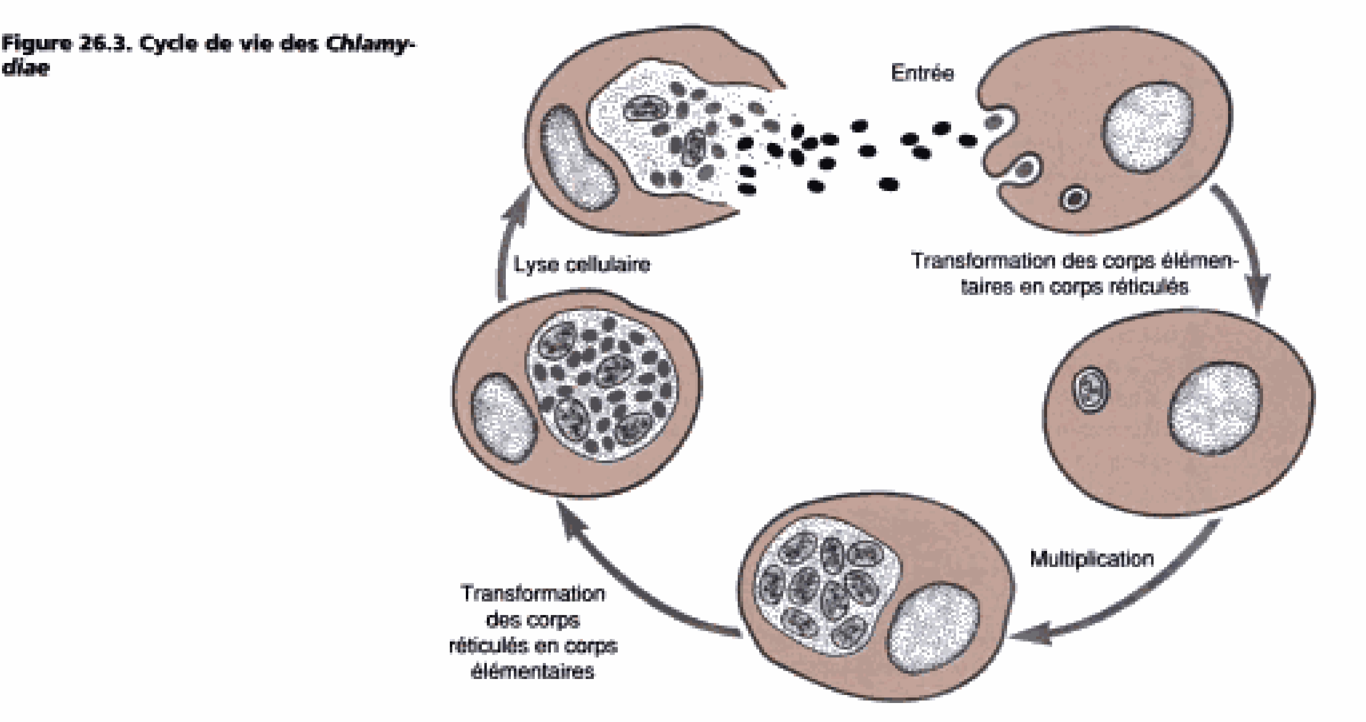


Figure 26.3. Cycle de vie des *Chlamydiae*

par les conditions oxydatives qui surviennent dans la phase tardive de l'infection, ce qui entraînerait la reconstitution des ponts disulfure; cependant, la limitation des nutriments peut aussi être un stimulus pour la conversion. Ce qu'il faut retenir, c'est que ces bactéries ont un cycle de vie dimorphique; c'est-à-dire qu'elles ont une forme, le corps réticulé, pour la reproduction, et une autre forme, le corps élémentaire, pour la survie en dehors des cellules et pour le transit vers de nouvelles cellules hôtes (forme infectieuse).

LES DOMMAGES

Comment les *Chlamydiae* provoquent-elles des lésions au niveau des cellules de l'hôte? Dans les infections à *C. trachomatis*, les cellules de l'hôte semblent tolérer une grosse charge de *Chlamydiae* avant que les dommages ne deviennent apparents. Après ingestion par les cellules de l'hôte, les bactéries se multiplient rapidement et atteignent très vite des taux importants. En culture cellulaire, les cellules se lysent en 36-72 heures, libérant un grand nombre de corps élémentaires qui envahissent les cellules adjacentes. Les lésions génitales dans les infections à *Chlamydiae* sont le résultat de l'inflammation, aiguë ou chronique. Les symptômes décrits par Mr. C. peuvent probablement être attribués à la phase aiguë de ce processus. L'infection provoque la synthèse de cytokines inflammatoires qui initient et facilitent la réaction inflammatoire et la fibrose. Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules à apparaître. Dans les infections chroniques à *Chlamydiae*, les tissus sont infiltrés par les macrophages et les lymphocytes.

Lorsque la maladie est localisée au niveau de l'urètre, chez l'homme, les symptômes disparaissent par eux-mêmes. Ils peuvent cependant réapparaître après des périodes asymptomatiques. Il est difficile de déterminer si la récurrence des symptômes est due à une infection latente persistente ou à une réinfection. La persistence de l'infection suggère que l'immunité humorale et cellulaire pourrait être insuffisante pour combattre les bactéries dans leur localisation intra-cellulaire. La localisation des *Chlamydiae* pendant les périodes silencieuses, en cas de persistence des germes, n'est pas connue.

La cécité des patients atteints de trachome est le résultat d'une inflammation de la conjonctive suivie d'une vascularisation et d'une cicatrisation de la cornée.

Finalement, la cornée est si infiltrée par des vaisseaux sanguins et par du tissu cicatriciel qu'elle devient opaque. L'inflammation des tissus dans cette région interfère avec l'écoulement des larmes qui est un mécanisme de défense important contre de nombreuses bactéries. L'infection secondaire par d'autres bactéries constitue une complication fréquente. Ensemble, ces processus conduisent à la cécité.

Récemment, d'importants progrès ont contribué à améliorer notre compréhension des mécanismes de cicatrisation induits par les *Chlamydiae*. Dans un modèle animal de trachome, on a montré que l'exposition chronique à une protéine de surface des *Chlamydiae*, appelée la protéine du choc thermique, induit une inflammation intense. Les protéines du choc thermique appartiennent à une famille de protéines induites par le stress qui maintiennent l'intégrité de l'ADN au cours de différents types de stress environnementaux (y compris la chaleur). Les protéines du choc thermique sont produites par tous les organismes vivants, bien que leur séquence varie d'une espèce à l'autre. En d'autres termes, les protéines du choc thermique de l'homme, de la souris, des bactéries et des algues sont similaires mais présentes des différences que l'on peut mettre en évidence.

Dans le modèle animal du trachome, les *Chlamydiae* provoquent une infection initiale au niveau de l'oeil, qui peut guérir spontanément ou qui peut être traitée par des antibiotiques. Si l'on inocule ensuite la protéine thermique de *Chlamydia* dans l'oeil, il en résulte une inflammation qui peut conduire à la cécité. L'examen de la conjonctive des animaux a montré un infiltrat formé d'un grand nombre de lymphocytes et de macrophages au niveau des tissus. Des titres élevés d'anticorps dirigés contre la protéine du choc thermique, ont aussi été mis en évidence chez les animaux.

Une réponse anticorps contre la protéine du choc thermique a été recherchée chez les patients ayant des cicatrices oculaires dues au trachome et chez des patientes ayant fait une maladie inflammatoire pelvienne et portant des cicatrices tubaires. Dans les deux cas, des titres élevés d'anticorps contre la protéine du choc thermique étaient corrélés à la cicatrisation de la maladie. Ces anticorps réagissent avec la portion de la protéine du choc thermique qui est spécifique des *Chlamydiae*, ce qui suggère que les anticorps ont été induits par les bactéries. Les chercheurs pensent, à l'heure actuelle que l'inflammation induite par la protéine du choc thermique est fondamentale dans le processus de cicatrisation qui suit l'infection chlamydienne. Ainsi, comme dans les infections à gonocoques, c'est la réponse de l'hôte elle-même qui produit des dommages tissulaires et qui est responsable de la maladie.

DIAGNOSTIC

Les infections génitales à *Chlamydiae* doivent être différenciées de la gonorrhée et des autres infections purulentes car les antibiotiques de choix sont différents pour chaque maladie. Les *Chlamydiae* ne pouvant pas pousser à l'extérieur de cellules, la culture cellulaire à partir des prélèvements cliniques reste le seul moyen de les cultiver; malheureusement, cela revient cher. C'est, par ailleurs une technique longue à mettre en oeuvre. Plusieurs tests de détection de l'antigène chlamydien ont été développés, dont la mise en évidence directe des bactéries à partir de prélèvements par **immunofluorescence**. Cette technique est une méthode rapide de diagnostic des infections à *Chlamydiae*, mais elle a été remplacée dans certains laboratoires par la détection de séquences d'ADN spécifiques de *Chlamydia*.

TRAITEMENT

Deux aspects du cycle de vie des *Chlamydiae* ont un impact direct sur le traitement des infections chlamydiennes du tractus génital. Comme nous l'avons

Tableau 26.2. Qui traiter contre les *Chlamydiae*?
Les patients atteints de l'une des maladies énumérées dans le Tableau 26.1
Les patients atteints de gonorrhée
Tous leurs partenaires sexuels
Les bébés nés de femmes ayant une infection à *Chlamydiae* non traitée

déjà mentionné ci-dessus, les *Chlamydiae* étant actifs seulement en intracellulaire, les antibiotiques doivent pénétrer à l'intérieur des cellules de l'hôte pour atteindre leur cible. Seule l'utilisation d'antibiotiques capables de pénétrer à l'intérieur des cellules peut entraîner l'éradication des bactéries. Parmi les antibiotiques efficaces, on trouve les tétracyclines, l'érythromycine, d'autres macrolides, et les sulfamides.

Un aspect essentiel de la vie des *Chlamydiae* est le caractère silencieux des infections à *Chlamydiae*. Les personnes qui sont dépistées ou leur contacts sexuels, peuvent être une source d'infection si elles ne sont pas traitées. La liste recommandée des personnes qui devraient recevoir des antibiotiques contre les *Chlamydiae* est présentée dans le Tableau 26.2.

Historiquement, on a montré que la non observance du traitement constitue un problème majeur dans l'efficacité du traitement des infections à *Chlamydiae*. Beaucoup d'antibiotiques doivent être pris deux à quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours. Une fois que la sévérité des symptômes a diminué ou, plus souvent, lorsque les symptômes ont disparu, les patients arrêtent le traitement. Il n'y a pas de problèmes de résistance vis-à-vis des antibiotiques utilisés. Cependant, l'absence de traitement ou un traitement incomplet peuvent contribuer à l'évolution vers une atteinte ascendante chez la femme. En fait, grâce aux modèles animaux, on a montré que les infections à *Chlamydiae* peuvent être localisées au niveau de l'utérus et des trompes de Fallope à peine une semaine après l'apparition de l'atteinte cervicale. C'est la raison pour laquelle la prévention de la maladie inflammatoire pelvienne dépend de la prévention de l'infection cervicale ainsi que de la précocité du diagnostic et de l'efficacité du traitement. De nouveaux antibiotiques utilisables dans les infections à *Chlamydiae*, en une seule dose traitante (dite traitement minute), ont été mis sur le marché, mais ils coûtent chers par rapport aux anciens antibiotiques.

INFECTIONS CHEZ LES NOUVEAUX-NÉS

Comme la plupart des autres pathogènes du tractus génital, les *Chlamydiae* peuvent être transmises de la mère à l'enfant au cours du passage de la filière génitale. L'infection à *Chlamydiae* chez le bébé, peut se manifester sous forme de conjonctivite ou de pneumonie. Chez beaucoup d'enfants non diagnostiqués, une pneumonie non traitée entraînera une maladie respiratoire chronique.

CONCLUSIONS

Du fait des symptômes peu apparents mais de la fibrose importante qu'elles provoquent, les *Chlamydiae* jouent un rôle très important dans la maladie; l'infection peut donner des complications graves. Les *Chlamydiae* ont un cycle de vie particulier en deux phases qui les aide à échapper aux réponses efficaces de l'hôte vis-à-vis de l'infection. Les détails de leur dépendance métabolique vis-à-vis des cellules de l'hôte, la façon dont elles inhibent la fusion des lysosomes et des phagosomes, ou dont elles se différencient en corps élémentaires infectieux, est inconnue. Les progrès importants apportés dans la compréhension de ces facteurs et des mécanismes moléculaires conduisant à la fibrose, permettront peut-être d'avoir une approche plus ciblée du traitement, du diagnostic, et de la vaccination.

Questions d'évaluation

1. Comment les corps réticulés diffèrent-ils des corps élémentaires? Quelle est la différence dans la constitution de la membrane externe?
2. Quels sont les besoins énergétiques requis pour la multiplication intracellulaire de ces bactéries? Comment survivent-elles dans les macrophages?
3. Pourquoi les infections génitales asymptomatiques à *Chlamydiae* sont-elles un problème de santé publique? Quelles sont les complications possibles pour les femmes?
4. Pourquoi le fait de connaître les infections sexuellement transmises à *Chlamydiae*, modifie-t-il la stratégie thérapeutique de toutes les maladies sexuellement transmises? En quoi consiste cette modification?
5. Quel aspect de la «chlamydiologie» choisiriez-vous pour effectuer des recherches plus poussées?

LECTURES CONSEILLÉES

Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, Wang S-P. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J Infect Dis 1990;161:618-625.

McGee ZA, Gorby GL, Updike WS. The use of neutrophils, macrophages and organ cultures to assess the penetration of human cells by antimicrobials. Prog Drug Res 1989;33:84-92.

McGee ZA, Gorby GL, Wyrick PB, Hodinka R, Hoffman LH. Parasite-directed endocytosis. Rev Infect Dis 1988;10:S311-S316.

Moulder JW. Comparative biology of intracellular parasitism. Microbiol Rev 1985;49:298-337.

27

La fièvre pourprée des montagnes rocheuses et les autres rickettsioses

David H. Walker

Les rickettsies comportent un grand nombre de bactéries qui ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur des cellules eucaryotes. Avec les *Chlamydiae*, les rickettsies constituent les principales **bactéries intra-cellulaires obligatoires** d'intérêt médical. L'autre caractéristique de ces micro-organismes est leur épidémiologie. La plupart des rickettsioses sont des zoonoses, infections transmises de l'animal à l'homme, surtout par des arthropodes qui jouent le rôle de vecteurs (tiques, mites, mouches, poux, acariens).

La rickettsiose la plus importante aux U.S.A., **la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses**, est une maladie grave qui peut être mortelle. Toutes les espèces de rickettsies envahissent les cellules de l'endothélium vasculaire, provoquant des lésions vasculaires généralisées. La fièvre Q est également une maladie importante, qui se manifeste le plus souvent sous forme de pneumonie. D'autres rickettsioses ont joué un rôle majeur dans le passé, et certaines espèces semblent émerger à nouveau chez les patients atteints de SIDA.

CAS CLINIQUE

L., une petite fille de 9 ans, est emmenée chez le pédiatre le 31 Mai, 2 jours après le début d'une fièvre, de maux de tête sévères, et de douleurs musculaires. Le lendemain, elle a des nausées, elle vomit et ressent des douleurs abdominales. Elle est admise à l'hôpital en observation pour une éventuelle appendicite. Le deuxième jour d'hospitalisation, un rash érythémateux formé de macules de 2 à 4 mm de diamètre (aires de décloloration) apparaît au niveau des poignets et des chevilles. Dans les 24 heures, le rash évolue et atteint les bras, les jambes, et le tronc et de nombreuses lésions sont devenues maculo-papuleuses (décolorées et surélevées) avec des pétéchies (taches rouge sombre causées par des hémorragies cutanées). La sérologie pour le diagnostic de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, ainsi que les hémocultures et les cultures de LCR et d'urine sont négatives. L. tombe dans un état de torpeur et développe un oedème au niveau du visage et des extrémités.

Un traitement intra-veineux à base de doxycycline est commencé car on suspecte une fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Dans les 72 heures, L. retrouve son dynamisme et la fièvre disparaît. Elle retourne chez elle au bout de 4 jours d'hospitalisation avec un traitement de doxycycline orale à suivre pendant 3 jours supplémentaires. Quand elle quitte l'hôpital, le rash a presque disparu.

L. habite dans un «mobile home», dans la banlieue de Burlington, en Caroline du Nord et joue, après l'école dans les prés avoisinants. Sa mère lui a retiré plusieurs tiques sur le corps, au mois de Mai, juste avant qu'elle ne tombe malade. Lorsque L. retourne chez le pédiatre, à la fin du mois de Juin, elle est complètement guérie. Un deuxième sérum est prélevé et envoyé au Laboratoire de Santé Publique de Raleigh, ainsi qu'un sérum antérieur, prélevé en phase aiguë, pendant le séjour de L. à l'hôpital.

On peut se poser les questions suivantes:

- Quelle est l'origine du rash, de la torpeur, et des symptômes gastro-intestinaux?
- Pourquoi la sérologie de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses était-elle négative à l'hôpital?
- Si les rickettsies circulent dans le sang, pourquoi les hémocultures étaient-elles négatives?
- Comment une petite fille d'un état de la Côte Est peut-elle attraper la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses?

Paradigme — vecteurs et reservoirs

La plupart des rickettsioses sont des zoonoses classiques, maladies transmises à l'homme à partir de leur niche écologique habituelle animale. Dans les zoonoses, l'animal constitue le **réservoir** à partir duquel ces agents sont transmis, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un arthropode qui joue le rôle de **vecteur**. Une transmission directe à l'homme peut avoir lieu de plusieurs façons: par **voie aérienne** (fièvre Q, psittacose, et anthrax pulmonaire), par voie hydrique (giardiase et leptospirose), par **voie alimentaire** (trichinose, tuberculose bovine, et brucellose), ou par **morsure d'animaux** (rage). La transmission par des vecteurs implique des insectes volants tels que les moustiques (paludisme), les mouches (leishmaniose), ou des arthropodes non volants tels que les puces (peste), les poux (typhus épidémique), ou les tiques (maladie de Lyme). Les zoonoses seront vues en détail dans le Chapitre 69.

Dans certains cas, les agents pathogènes responsables de zoonoses, ont un cycle de vie complexe avec une différenciation en plusieurs formes morphologiquement différentes, chez le réservoir, le vecteur et l'hôte. Beaucoup de ces agents pathogènes sont relativement sensibles aux facteurs de l'environnement, et sont protégés, au cours de la transmission du réservoir à l'hôte humain, par leur localisation à l'intérieur d'un vecteur vivant.

Le contrôle des zoonoses pose des problèmes particuliers que l'on ne retrouve pas toujours dans les autres maladies infectieuses. Le réservoir animal peut rarement être traité ou éliminé comme source de transmission. On peut parfois tenter d'éradiquer les vecteurs, comme c'est le cas pour les moustiques, responsables du paludisme. Pour les fièvres boutonneuses et le typhus des broussailles, l'éradication des vecteurs est plus difficile car les tiques ou les acariens vivent dans des près et des champs. Ces rickettsies se maintiennent dans la nature par **transmission transovarienne**, c'est-à-dire par passage des rickettsies d'une génération à l'autre par l'intermédiaire d'un oeuf infecté. Dans ce cas, le cycle de vie des agents infectieux ne nécessite pas l'infection de l'homme, qui devient alors une impasse et ne joue pas un rôle important dans la transmission de ces agents infectieux.

Lorsque le contrôle des réservoirs et des vecteurs est impossible, la vaccination peut s'avérer utile, comme dans le cas de la fièvre jaune et de quelques autres zoonoses virales. Le traitement anti-microbien n'est efficace que chez les personnes infectées; les rickettsies, par exemple, persistent dans la nature chez les arthropodes infectés, à l'intérieur desquels ils sont protégés des antibiotiques. La vigilance vis-à-vis des zoonoses pose des problèmes particuliers et nécessite souvent la collaboration des médecins et des biologistes de terrain.

LES RICKETTSIOSES

Les caractéristiques des rickettsioses sont présentées dans le Tableau 27.1. La rickettsiose classique représentée par le **typhus épidémique**, a été l'une des maladies infectieuses les plus importantes du point de vue des effets dévastateurs sur l'humanité. Cette maladie a été déterminante pour l'issue de la plupart des

Tableau 27.1. Etiologie et épidémiologie des principales rickettsioses

Rickettsies	Agent de la maladie	Réservoir dans la nature	Transmisssion	Distribution géographique
R. rickettsii	Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses	Tiques (transmission trans-ovarienne)	Morsure de tiques	Amérique du Nord et du Sud
R. conorii	Fièvre boutonneuse	Tiques (transmission trans-ovarienne)	Morsure de tiques	Sud de l'Europe, Afrique, et Asie
R. prowasekii	Typhus épidémique	Humain, écureuil volant	Déjections des pous	Potentiellement mondiale
	Maladie de Brill-Zinsser	Humain	Aucune	Potentiellement mondiale
R. typhi	Typhus murin	Mouches et rats	Déjections des mouches	Mondiale, surtout la zone tropicale et subtropicale
R. tsutsugamushi	Typhus des broussailles	Acariens (transmission trans-ovarienne)	Morsure d'acarien	Asie, Océanie, et Nord de l'Australie
Ehrlichia chaffeensis	Ehrlichiose humaine	Non connu	Morsure de tique	Amérique du Nord
C. burnettii	Fièvre Q	Bétail, moutons, chèvres, autre bétail, chats,	Aérosol émanant de produits de vêlage et tiques	Mondiale
Rochalimaea quintana	Fièvre des tranchées	Humain	Déjections des pous	Europe (1ère guerre mondiale) et Amérique du Nord
Bactérie apparentée aux Rochalimaea	Angiomatose bacillaire	Chats	Non connue	Probablement mondiale

guerres européennes, entre 1500 et 1900. Pendant, et juste après la première guerre mondiale et la révolution russe, 30 millions de personnes ont souffert de l'épidémie de typhus et 3 millions en sont mortes. Chez l'homme, le poux du corps transmet *R. prowazekii* en déposant ses déjections sur la peau. La découverte d'insecticides efficaces a permis de détruire les poux et d'interrompre ainsi la transmission du typhus épidémique.

La rickettsiose la plus fréquente aux U.S.A. est la **fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses**. Elle touche environ 600 personnes par an, surtout dans les états de l'Est et du Sud des U.S.A., plutôt que dans les Montagnes Rocheuses où elle a été décrite en premier. La maladie peut être très grave, avec un taux de mortalité d'environ 20% quand elle n'est pas traitée. Un diagnostic rapide est nécessaire, étant donné que les antibiotiques peuvent être efficaces, surtout en début de maladie. Le groupe du typhus et celui des fièvres boutonneuses sont caractérisés par une infection vasculaire disséminée. Des lésions au niveau des poumons, du système nerveux central (SNC) et d'autres systèmes où il existe une microcirculation importante, peuvent provoquer des signes neurologiques, une perte de connaissance, un coma, une insuffisance respiratoire aiguë, un état de choc, ou une insuffisance rénale aiguë.

La fièvre Q diffère du typhus et des fièvres boutonneuses du fait qu'elle peut être aiguë, se manifestant surtout par une pneumonie, ou chronique avec le plus souvent une atteinte cardiaque. L'agent causal, *Coxiella burnetii* se multiplie dans les macrophages du poumon, du foie, de la moelle osseuse, et de la rate, où il provoque la formation d'un granulome. Dans l'une des rickettsioses (l'ehrlichiose), les bactéries se multiplient à l'intérieur des leucocytes.

LES RICKETTSIES

Les rickettsies sont de petites bactéries qui ressemblent aux bacilles Gram négatif par leur membrane externe et par une mince couche de muréine (Fig. 27.1). Cependant, elles ne prennent pas facilement la coloration de Gram. Les études d'homologie de l'ADN des différentes rickettsies ont montré que les bactéries responsables de fièvres boutonneuses et celles qui donnent le typhus sont relativement proches des *Ehrlichia* et des *Rochalimaea*. En revanche, *C. burnetii* est plus proche des légionelles que des autres rickettsies. Les rickettsies des fièvres boutonneuses et celles du groupe du typhus ont des lipopolysaccharides qui diffèrent antigéniquement.

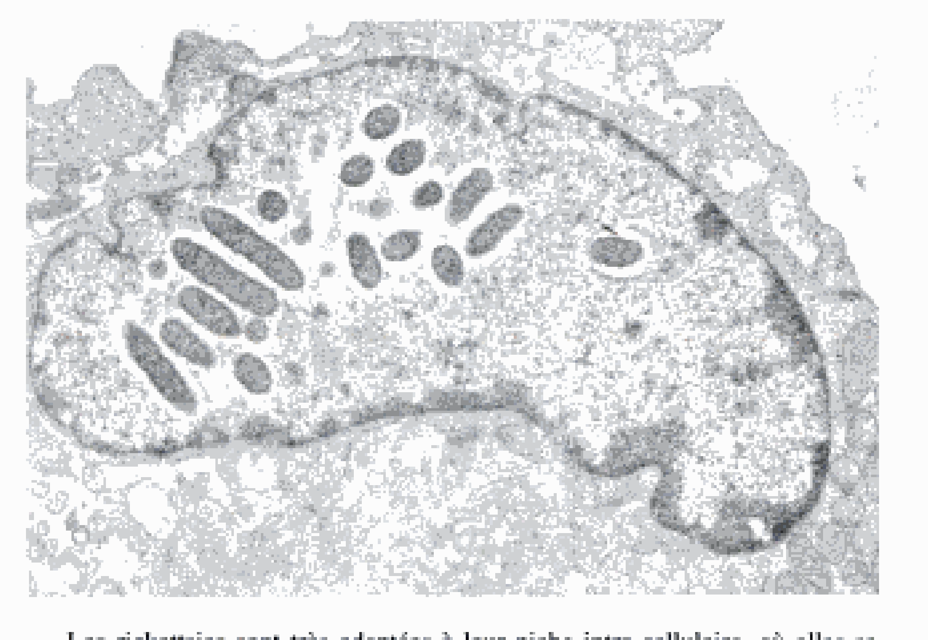


Figure 27.1. Photographie en microscopie électronique, d'une coupe mince de cellule endothéliale humaine infectée par *R. rickettsii*, l'agent étiologique de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Les rickettsies sont les bacilles foncés localisés dans le noyau; ils ont à peu près la même taille que les mitochondries mais sont plus petits que la plupart des bactéries. Ces rickettsies ont envahi le noyau. Bien que *R. rickettsii* occupe habituellement le cytoplasme et que seules quelques-unes de ces bactéries pénètrent dans le noyau, leur présence dans ce site est caractéristique des rickettsies responsables de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses; ce phénomène est plus rare dans le cas des autres rickettsies, mycobactéries, salmonelles, légionelles, etc...

Les rickettsies sont très adaptées à leur niche intra-cellulaire, où elles se propagent par sission binaire avec un temps de génération de 8 à 10 heures. Elles se développent dans le cytosol riche en potassium des eucaryotes et ont des systèmes de transport membranaires spécifiques qui leur permettent d'acquérir de l'ATP, des acides aminés, et d'autres métabolites de la cellule de l'hôte. Contrairement aux *Chlamydiae*, les rickettsies ne sont pas des parasites stricts, dans la mesure où elles sont capables de synthétiser une partie de l'ATP dont elles ont besoin. Loin d'être des formes de vie dégénérées, les rickettsies sont capables d'avoir un métabolisme indépendant (cycle de l'acide trichloracétique [TCA] et système de transport d'électrons) et utilisent leur propre machinerie biosynthétique pour fabriquer des protéines et d'autres composants complexes. Cependant, elles ne peuvent être cultivées sur des milieux artificiels et au laboratoire, elles doivent être cultivées sur l'animal, sur oeuf embryonné, ou sur cellules.

RENCONTRE ET PORTE D'ENTRÉE

Les rickettsies responsables de la fièvre pourpée des Montagnes Rocheuses sont transmises de tique à tique par voie transovarienne, en général sans grand dommage pour cet hôte. Il faut noter que les tiques impliquées (*Dermacentor sp.*) sont différentes des *Ixodes* qui transmettent la maladie de Lyme (Chapitre 25). De nombreux animaux sauvages peuvent être mordus par des tiques du genre *Dermacentor*; ils deviennent infectés et représentent un réservoir transitoire des rickettsies. Ainsi, la maladie ne peut être éradiquée par des mesures de santé publique. Le risque de transmission peut être éliminé par l'utilisation de produits qui chassent les tiques et par le port des vêtements protecteurs. On peut éviter la maladie en retirant les tiques de la peau avant que la bactérie ne soit inoculée, en général entre 6 et 24 heures après qu'elle se soit attachée à la peau. La distribution des cas de fièvre boutonneuse en 1985, aux U.S.A., est représentée sur la Figure 27.2.

DIFFUSION, MULTIPLICATION, ET DOMMAGES

La fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses débute en moyenne une semaine après qu'une tique infectée adulte inocule *R. rickettsii*, dans la peau en prenant un repas sanguin. Les rickettsies diffusent dans tout l'organisme par voie sanguine. Lorsqu'elles rencontrent des cellules endothéliales vasculaires, elles s'attachent à la membrane de la cellule et pénètrent par phagocytose induite à l'intérieur de ces cellules (Fig. 27.3 et Tableau 27.2). Une fois à l'intérieur de la

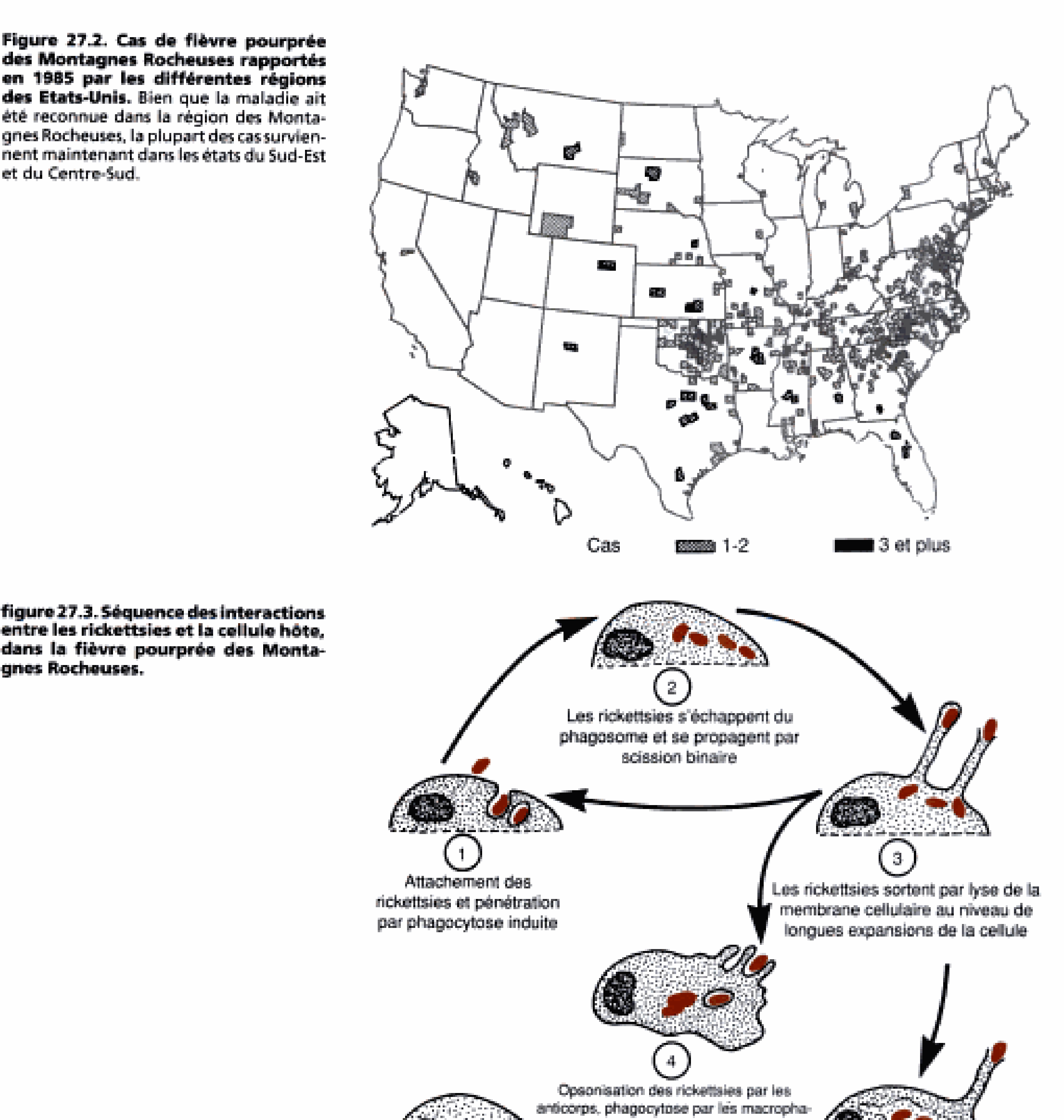


Figure 27.2. Cas de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses rapportés en 1985 par les différentes régions des Etats-Unis. Bien que la maladie ait été reconnue dans la région des Montagnes Rocheuses, la plupart des cas surviennent maintenant dans les états du Sud-Est et du Centre-Sud.

figure 27.3. Séquence des interactions entre les rickettsies et la cellule hôte, dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.

cellule, les rickettsies s'échappent rapidement du phagosome pour pénétrer dans le cytosol, probablement par lyse de la membrane du phagosome grâce à une phospholipase.

Niché dans le cytosol, l'agent de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, *R. rickettsii* se multiplie et diffuse à d'autres cellules endothéliales à travers la membrane cellulaire, au niveau de l'extrémité de longues expansions cellulaires. Les lésions cellulaires sont corrélées à la quantité de bactéries accumulées à l'intérieur de la cellule. La cible des lésions semble être la membrane cellulaire; le mécanisme de la lésion n'est pas connu, mais pourrait être dû à l'action d'une phospholipase, d'une protéase, ou à la peroxydation des lipides membranaires par des radicaux libres.

Les effets des lésions situées à certains endroits des cellules endothéliales contiguës, sont visibles sur la peau. A ce niveau, la dilatation des vaisseaux sanguins est à l'origine du rash survenant au début de la maladie. Plus tard, la fuite de liquide à travers l'endothélium infecté, entraîne la formation d'un oedème cutané, et la fuite d'hématies est responsable de l'apparition de points hémorragiques, d'où le nom donné à la maladie (Fig. 27.4). Les mêmes évènements surviennent à l'intérieur des vaisseaux sanguins du cerveau, des poumons, du coeur, du foie, et des autres organes viscéraux, donnant des encéphalites, des atteintes pulmonaires, des arythmies cardiaques, des nausées, des vomissements, et des douleurs abdominales.

Même avant l'introduction d'un traitement antibiotique efficace, 75% des patients atteints de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses survivaient. La clearance des rickettsies intra-cellulaires de l'endothélium est accomplie par les effets conjugués du système immunitaire, en particulier les lymphocytes T et leurs cytokines (interféron γ ou tumor necrosis factor). Une issue fatal est plus probable chez les hommes âgés, les alcooliques, et les patients atteints de déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD).

Des maladies similaires sont causées par des micro-organismes voisins. La distribution géographique de ces maladies coïncide avec celle des tiques infectées (Sud de l'Europe, Afrique, et Asie – fièvre boutonneuse, et fièvre boutonneuse d'Israël –, en Australie – typhus de Queensland; au Nord de l'Asie – un autre typhus provoqué par une tique) ou des **acariens** (en Amérique du Nord et en Asie rickettsiose vésiculeuse). Un certain nombre d'invidus s'infectent en voyageant dans le Sud de l'Europe ou en Afrique, où leurs activités les exposent aux tiques. A leur retour en Amérique du Nord ou dans le Nord de l'Europe, ils vont consulter et une fièvre boutonneuse est diagnostiquée. La prévalence des anticorps dirigés contre les rickettsies du groupe des fièvres boutonneuses, chez les personnes en bonne santé, dans les pays touchés par ces maladies, suggère que beaucoup d'infections ne sont pas diagnostiquées.

FIÈVRES DU GROUPE DU THYPHUS

Le typhus, maladie épidémique classique, est transmise chez l'homme par le poux du corps et est associé à un taux de mortalité important et à de vastes épidémies. Aux U.S.A., la maladie humaine n'est pas rencontrée sauf dans certains cas de **typhus** (recrudescent typhus en anglais), qui sont dûs à une

Tableau 27.2. Localisations cellulaire et sub-cellulaire des Rickettsies

Genre	Cible cellulaire de l'hôte	Localisation cellulaire
Rickettsia	Endothélium	Cytosol
Coxiella	Macrophages	Phagolysosome
Ehrlichia	Leucocytes	Vacuole cytoplasmique (phagosome)
Rochalimaea	Aucune	Extra-cellulaire

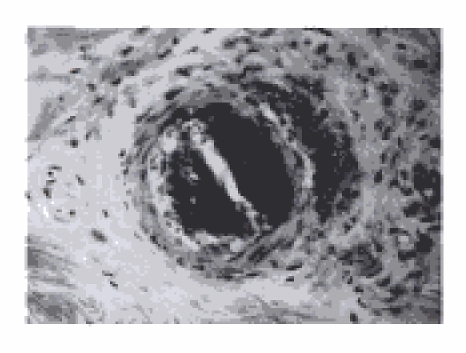


Figure 27.4. Lésion sévère de l'endothélium artériel et de la media entraînant une extravasation des hématies et la formation d'un thrombus obstruant la lésion vasculaire.

réactivation de l'agent, *R. prowazekii*, resté latent dans l'organisme pendant des années voire des dizaines d'années, après guérison d'un typhus épidémique ou d'un typhus transmis par certains écureuils (écureuils volants). Cette maladie qui ressemble au typhus (maladie de Brill-Zinsser) a été décrite vers la fin des années 1800 à New-York chez des immigrants d'Europe de l'Est où il y avait des épidémies connues de typhus. On pense qu'une épidémie de typhus peut démarrer à partir d'un patient atteint de la maladie de Brill-Zinsser par l'intermédiaire de poux du corps. L'absence de typhus épidémique dans les pays développés aujourd'hui, résulte des conditions socio-économiques et de la faible prévalence des poux du corps. Les épidémies se produisent souvent à la suite de guerres, de catastrophes naturelles et de famines. C'est la maladie de la promiscuité, de la pauvreté et des conditions d'hygiène «pouilleuses».

Le réservoir des rickettsies responsables du typhus épidémique, n'est pas seulement humain, mais il est également constitué par les écureuils volants, ainsi que leurs puces et leurs poux. L'infection a été transmise à partir de cette source à l'homme dans l'Est des U.S.A. Il est possible qu'une épidémie de typhus resurgisse de cette manière.

Dans ce groupe de fièvres, le typhus murin est une des rickettsioses les plus fréquentes et les plus largement répandues. Cette maladie endémique est causée par *R. typhi*, qui est transmis par un cycle naturel entre les rats et les puces des rats. L'homme est touché par le dépôt sur sa peau de déjections de puces infectée. Le typhus murin survient dans toute la zone tropicale et sub-tropicale; le problème s'est posé de façon importante dans le Sud des U.S.A., jusqu'à ce que l'on dispose d'insecticides efficaces et que l'on arrive à contrôler les rats.

LE TYPHUS DES BROUSSAILLES

R. tsutsugamushi agent du typhus des broussailles a infecté 18.000 soldats pendant la deuxième guerre mondiale, et fut l'une des principales causes de maladie fébrile non diagnostiquée, parmi les soldats au Vietnam. Dans beaucoup de pays d'Asie, les populations indigènes des zones endémiques sont continuellement exposées aux risques d'infection. Une étude menée en milieu rural, en Malaisie, a montré que le typhus des broussailles était la cause la plus fréquente d'hospitalisation pour fièvre.

Il existe plusieurs facteurs aggravant le problème du typhus des broussailles. Les bactéries présentent une mosaïque de différents types antigéniques. La disparition de l'immunité vis-à-vis des différentes souches de bactéries est variable (de quelques mois à quelques années). Par la suite, le patient devient à nouveau sensible à la réinfection. Par ailleurs, le diagnostic clinique est difficile car le rash et l'escarre, considérés comme les signes caractéristiques de la maladie, sont absents dans la majorité des cas. Dans de nombreuses régions d'endémie, le système de soins est insuffisamment développé, et le diagnostic de laboratoire est de fait, inexistant. Le typhus des broussailles est une maladie négligée, qui de temps en temps, attire l'attention des missionnaires, des militaires, des comités de surveillance médical, et des étudiants en médecine qui aiment essayer de prononcer *tsutsugamushi*.

AUTRE RICKETTSIES

La fièvre Q vient de l'anglais *Query*, qui signifie bizarre; il fait référence à l'étiologie de la maladie qui était inconnue lorsqu'elle a été décrite. L'agent étiologique, *C. burnetii*, est à part dans la classification des rickettsies, et la maladie diffère des autres rickettsioses par ses manifestations cliniques, les lésions pathologiques qu'elle entraîne, et son épidémiologie. Lorsqu'elles sont

extra-cellulaires, ces bactéries résistent beaucoup mieux aux effets nocifs de l'environnement que les autres rickettsies. La résistance peut être due à la formation de structures ressemblant à des spores, observables en microscopie électronique. De ce fait, cette bactérie ne requiert pas la protection d'un vecteur vivant, et elle est transmise par les aérosols. La fièvre Q est une zoonose, et le réservoir principal est constitué par les moutons infectés et d'autres animaux. Les germes sont présents en grande quantité dans le placenta et les membranes foetales et sont dispersés abondamment pendant le vellage des brebis. La maladie est rencontrée plus souvent chez les éleveurs de moutons, les vétérinaires, et ceux qui utilisent des moutons pour des expériences de laboratoire.

Les maladies provoquées par différentes souches de *C. burnetii* (pneumonie aiguë ou endocardite chronique) ont été corrélées à des marqueurs spécifiques de la bactérie, c'est-à-dire le type de lipopolysaccharide et la séquence d'ADN du plasmide. L'infection aiguë peut-être asymptomatique ou associée à un syndrome fébrile pseudo-grippal, à une pneumonie atypique ou à une hépatite granulomateuse. L'infection chronique est habituellement diagnostiquée chez des patients ayant une infection valvulaire cardiaque au long cours, et des hémocultures négatives. Les mécanismes pathogènes semblent être largement immunopathologiques. On note, en effet, la présence de granulomes médiés par les lymphocytes T. Par ailleurs, la maladie guérit spontanément, et dans certains cas de maladie chronique, les complexes immuns semblent jouer un rôle.

Des maladies infectieuses, non connues auparavant, continuent à être décrites; l'**ehrlichiose**, est l'une des maladies les plus récemment découvertes. La plupart des cas ressemblent cliniquement à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et sont caractérisés par de la fièvre, des maux de tête, une morsure de tique, et souvent des atteintes de différents systèmes, mais avec un rash moins important. Le spectre de gravité est très large, allant de l'atteinte asymptomatique au décès. Les *Erhlichia* envahissent les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, et les polynucléaires neutrophiles, provoquant souvent une baisse du nombre de leucocytes, et une thrombocytopénie. Plus de 200 cas d'ehrlichiose humaine ont été documentés depuis le premier cas décrit en 1986.

Pendant la première guerre mondiale, une maladie différente du typhus épidémique, mais qui était aussi transmise par les poux du corps, a été observée à la fois sur le front Est et sur le front Ouest. L'infection a été appelée typhus des tranchées en raison de sa prévalence sur les lignes de front. *Rochalimaea quintana*, (qui doit son nom au microbiologiste de Rocha-Lima et à la fièvre typique de 5 jours qui la caractérise) aurait dû être retirée de la famille intracellulaire des Rickettsiaceae, lorsqu'on a réussi à la cultiver sur gélose au sang. Cependant, elle a été maintenue dans cette famille car on a montré, par des techniques de biologie moléculaire, que l'ADN de *R. quintana* présentait une homologie avec l'ADN des rickettsies du groupe typhus.

La fièvre des tranchées aurait pu être oubliée si on n'avait fait la découverte surprenante que l'**angiomatose bacillaire** et la péliose bacillaire, responsables de lésions vasculaires pseudo-néoplasiques de la peau et des viscères chez les patients atteints de SIDA, contenaient des micro-organismes qui sont très proches de *R. quintana*. Cet agent n'a pas été cultivé et son identité a été établie seulement après amplification de son ADN par PCR et séquençage.

DIAGNOSTIC

La difficulté du diagnostic clinique des rickettsioses est souvent sous-estimée, en particulier lors de la première visite chez le médecin, quand le traitement est le plus efficace. Pendant les 3 premiers jours de la maladie, seuls 3% des patients atteints de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, ont la

triade classique, fièvre, rash, et notion de morsure de tique. Contrairement à la plupart des maladies infectieuses, dans le cas des rickettsioses, le diagnostic microbiologique est rarement utile pour établir un diagnostic dans la phase aiguë de la maladie. Très peu de laboratoires isolent les rickettsies car des moyens techniques particuliers doivent être mis en œuvre pour l'inoculation de cultures cellulaires sans antibiotiques, d'animaux ou d'oeufs de poules embryonnés, au bon moment de leur développement. En outre, la manipulation de ces bactéries comporte des risques.

Pour toutes ces raisons, le diagnostic de la plupart des rickettsioses demande une certaine perspicacité de la part du clinicien. La confirmation du diagnostic est généralement apportée au cours de la période de convalescence, par le laboratoire qui met en évidence une élévation significative du taux des anticorps vis-à-vis des antigènes de rickettsies. La seule maladie où l'on peut éventuellement découvrir des taux élevés d'anticorps lorsque le patient vient consulter, est la fièvre Q. Les méthodes sérologiques habituellement employées sont les tests d'immunofluorescence, l'agglutination de particules de latex sensibilisées, et la fixation du complément (Chapitre 55); d'autres tests de diagnostic sont en cours de développement. Le test de Weil-Felix est un test archaïque. Il repose sur l'agglutination de certaines souches d'entérobactéries (*Proteus vulgaris*) dont les antigènes peuvent «croiser» avec ceux des rickettsies. Les résultats du test de Weil-Felix sont non spécifiques et non sensibles, mais ce test reste très utilisé en dépit de la disponibilité de méthodes plus performantes.

Pour la petite histoire, cela vaut la peine de raconter comment le test de Weil-Felix a été inventé, pour des raisons humanitaires, par deux médecins polonais durant la deuxième guerre mondiale; ils savaient que les allemands n'envoyaient pas dans les camps de travail, les personnes suspectées d'avoir le typhus. Ces médecins eurent l'idée d'inoculer les habitants de plusieurs villages avec un vaccin inoffensif constitué de souches de *P. vulgaris* tuées. Les médecins allemands prirent le titre élevé d'anticorps détectés par la réaction de Weil-Felix, dans le sérum de ces individus, comme l'indication d'une épidémie de typhus épidémique. C'est ainsi que les habitants de ces villages ont été épargnés grâce à la perspicacité de ces deux médecins.

TRAITEMENT

Les rickettsioses répondent bien, en général, aux antibiotiques qui pénètrent à l'intérieur des cellules et sont actifs dans un environnement intra-cellulaire. La plupart de ces maladies répondent à un traitement oral ou intra-veineux à base de doxycycline, tétracycline, ou chloramphénicol, chacun de ces antibiotiques présentant des avantages et des inconvénients selon les circonstances. Les fluoroquinolones sont en passe de devenir le traitement de choix pour certaines rickettsioses. Les pénicillines, les aminosides, et d'autres antibiotiques ne sont pas efficaces sur les rickettsies. Les sulfamides, en fait, semblent exacerber les fièvres boutonneuses et les fièvres dues au typhus.

CONCLUSIONS

Les rickettsioses ne sont pas très fréquentes aux U.S.A., mais certaines d'entre elles peuvent être mortelles. Elles doivent être diagnostiquées rapidement, et un traitement antibiotique doit être instauré dans les plus brefs délais. La maladie la plus dévastatrice, causée par les rickettsies, le typhus épidémique, a perdu de son importance grâce à l'éradication des poux.

Les rickettsies sont des bactéries fragiles (sauf celles responsables de la fièvre Q) mais sont bien adaptées à la vie intra-cellulaire et au passage du réservoir à l'hôte par l'intermédiaire d'un arthropode. Leur localisation dans les vaisseaux

sanguins entraîne la survenue de lésions vasculaires caractérisées par une augmentation de la perméabilité vasculaire et des hémorragies dont les conséquences peuvent être graves.

Questions d'évaluation

1. Quelles sont les propriétés épidémiologiques communes à toutes les rickettsioses mais pas nécessairement à la fièvre Q?
2. Décrivez trois propriétés des rickettsies qui les différencient des autres groupes de bactéries.
3. Quelles sont les caractéristiques pathogéniques de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses?
4. Comment peut-on étudier les propriétés pathogènes des rickettsies alors qu'elles ne sont pas cultivables dans un milieu acellulaire?

LECTURES CONSEILLÉES

Hechemy KE, Paretsky D, Walker DH, Mallavia LP. Rickettsiology: current issues and perspectives. Ann NY Acad Sci 1990;590.

Marrie TJ. Q fever. Vol I. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.

Walker DH. Biology of rickettsial diseases. Vols I and II. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988.

Walker DH. Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. Clin Microbiol Rev 1989;2:227-240.

Winkler HH. Rickettsia species (as organisms). Ann Rev Microbiol 1990;44:131-153.

Zinsser H. Rats, lice and history. Boston: Little, Brown,1935; Bantam edition.

Les mycoplasmes 28

Gregory A. Storch

Les mycoplasmes sont des bactéries dépourvues de paroi et qui ont besoin de stérols pour leur croissance. La plupart des espèces associées au corps humain sont inoffensives, mais il en existe une qui est une cause fréquente de pneumonie, les autres étant responsables d'infections du tractus génito-urinaire des adultes ainsi que d'infections du tractus respiratoire et du système nerveux central (SNC) des nouveaux-nés. Ils sont sensibles à certains antibiotiques à large spectre qui inhibent des fonctions différentes de la synthèse de la paroi.

CAS CLINIQUE

M., 7 ans, une enfant en bonne santé, développe une fièvre, des maux de tête, et une toux sèche. Son frère, âgé de 12 ans, a eu des symptômes similaires 2 semaines plus tôt. Durant les 2 jours qui suivent, sa température augmente et sa toux se dégrade, devenant productive de petites quantités de crachat clair. Elle est légèrement pâle, elle a 39,3°C de fièvre et un rythme respiratoire de 40 respirations/mn. Des râles diffus sont perçus au stéthoscope au niveau du poumon postérieur droit.

Le nombre de leucocytes dans le sang est normal, 8600/µl, avec un ratio normal entre les différentes cellules leucocytaires. Elle a une légère anémie (hématocrite: 29%) et un nombre de réticulocytes élevé. La coloration de Gram effectuée sur son crachat montre de rares neutrophiles et aucune bactérie. La recherche des agglutinines froides est positive. Ces résultats ainsi que le tableau clinique font penser à une pneumonie atypique primaire due à Mycoplasma pneumoniae. *M. est traitée par de l'érythromycine et se rétablit sans problèmes.*

Les questions que suscite ce cas sont les suivantes:

- Comment M. a-t-elle été contaminée par la bactérie?
- Quelles sont les caractéristiques différentielles des mycoplasmes?
- Quelles sont les propriétés pathogènes de ces micro-organismes?
- Comment un diagnostic définitif a-t-il pu être posé?
- Quelles sont les mesures à prendre, pour éviter la diffusion des micro-organismes à d'autres membres de la famille de M.?

M. pneumoniae est une cause fréquente de pneumonie chez les enfants et les jeunes adultes. La maladie débute moins brutalement et elle est plus bénigne que

la pneumonie à pneumocoques. Il peut y avoir des cas graves, spécialement chez les drépanocytaires. Les maux de tête et la toux sont les signes cliniques majeurs. Avant que l'on connaisse l'étiologie de la maladie, on la désignait comme une «pneumonie primaire atypique», pour la différencier des cas «typiques» de pneumonie lobaire franche (habituellement provoqués par les pneumocoques). On savait cependant que les patients atteints de pneumonie typique répondaient bien à la pénicilline, alors que ce n'était pas le cas des patients atteints de pneumonie atypique.

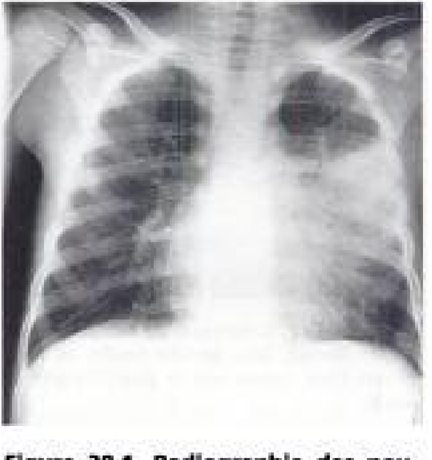


Figure 28.1. Radiographie des poumons révèlant un infiltrat au centre du poumon gauche.

LES MYCOPLASMES

Les mycoplasmes ont des caractéristiques inhabituelles:

- Ce sont les micro-organismes les plus petits qui soient capables de pousser sur un milieu acellulaire. Ils sont considérés comme des bactéries car, en général, ils ont la structure et la composition des procaryotes
- Ils sont uniques parmi les bactéries car **ils n'ont pas de paroi rigide** (pas de muréine) et peuvent prendre des formes différentes. Cette propriété a des implications importantes sur le traitement antibiotique, car beaucoup des antibiotiques couramment utilisés (surtout les β-lactamines) agissent par inhibition de la synthèse de la muréine de la paroi cellulaire; ils sont donc inefficaces sur les mycoplasmes.
- Leur membrane contient des **stérols** qui, à quelques exceptions près, doivent être ajoutés au milieu pour favoriser leur croissance.
- Les mycoplasmes sont **fréquents dans la nature** et capables de vivre dans des **conditions inhabituelles**, comme les sources très chaudes ou les écoulements acides des déchets miniers.

Seules trois espèces sont pathogènes pour l'homme (Tableau 28.1). Il s'agit de *M. pneumoniae*, cause fréquente d'atteinte respiratoire, et de deux bactéries qui sont responsables d'infections du tractus génito-urinaire, *M. hominis* et *U. urealyticum*. Ces deux derniers germes peuvent également être isolés chez le nouveau-né, en particulier au niveau du tractus respiratoire et du SNC. D'autres espèces sont fréquemment retrouvées dans la flore normale mais n'ont pas été associées à une maladie. Enfin il existe des espèces de mycoplasmes qui sont à l'origine de maladies graves chez le animaux domestiques.

Les mycoplasmes peuvent être cultivés facilement au laboratoire, bien que la plupart d'entre eux aient besoin pour leur croissance de milieux spéciaux contenant des stérols. *M. pneumoniae* pousse lentement, et il faut parfois

Tableau 28.1. Les mycoplasmes fréquemment retrouvés et les maladies dont ils sont responsables

Micro-organismes	Maladie	Site
M. pneumoniae	Pneumonie atypique primitive	Tractus respiratoire
M. hominis	Maladie inflammatoire plevienne, autres	Tractus génito-urinaire
U. urealyticum	Urétrite	Tractus génito-urinaire
M. genitalium	? Urétrite	Tractus génito-urinaire
M. fermentans	?? cofacteur VIH	?
M. salivarium	Aucune	Bouche, oropharynx
M. orale		
Autres (moins fréquents)	Aucune	Tractus génito-urinaire, oropharynx

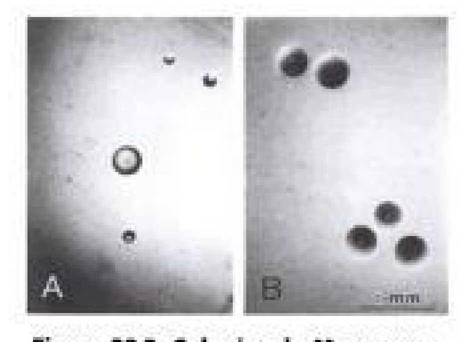


Figure 28.2. Colonies de *M. pneumoniae*. Notez leur petite taille et leur aspect en "oeuf sur le plat", surtout en B

plusieurs semaines pour mettre en évidence les colonies. Elles sont beaucoup plus petites que celles des bactéries ordinaires et possèdent un centre dense qui leur donne l'aspect d'un oeuf sur le plat (Fig. 28.2). *M. hominis* pourrait être cultivé sur les géloses au sang utilisées dans tous les laboratoires de microbiologie. Cependant, il est probablement souvent non detecté car les colonies sont très petites et peuvent passer inaperçues à moins que la boite de culture ne soit observée sous un microscope

LA RENCONTRE ET LA PORTE D'ENTRÉE

L'homme infecté constitue le seul **réservoir** connu de *M. pneumoniae*. Les patients tombent malades après contact avec les sécrétions respiratoires de personnes transportant le germe. Contrairement au pneumocoque, une colonisation asymptomatique prolongée par *M. pneumoniae* est rare. Dans la plupart des cas, la source de l'infection n'est pas connue car la plupart des infections à mycoplasmes sont légères. Les infections à *M. pneumoniae* sont **modérément contagieuses** et la diffusion parmi les membres d'une famille ou dans les institutions résidentielles est possible. Dans ces situtations, il peut exister un intervalle de 2 à 3 semaines entre les cas.

L'infection à mycoplasmes débute avec la **fixation** de ces bactéries sur l'épithélium respiratoire. Les études microscopiques de *M. pneumoniae* ont révélé une structure terminale spécialisée dans l'attachement. Il existe une protéine spéciale au niveau de cette structure, qui serait responsable de l'attachement des mycoplasmes à un récepteur de l'épithélium respiratoire. Les anticorps monoclonaux dirigés contre cette protéine, inhibent l'attachement de *M. pneumoniae*.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION, DOMMAGES

La pathogénie de l'infection à *M. pneumoniae* diffère beaucoup de celle des autres formes de pneumonie (à pneumocoques ou à légionelles), car elle est limitée à la **muqueuse bordant les voies respiratoires**. Il n'y a pas de preuve de la participation des alvéoles pulmonaires. Il existe un infiltrat de cellules mononucléées entourant les bronches et les bronchioles infectées. C'est une atteinte de type **broncho-pneumonie** plutôt qu'un processus lobaire.

Dans les cultures de trachée infectées expérimentalement, les mycoplasmes bordent la muqueuse, et ils sont orientés de façon à ce que la structure terminale d'attachement soit en contact avec l'épithélium (Fig. 28.3). L'infection à mycoplasmes n'a pas d'action très destructrice sur les tissus; c'est **la fonction ciliaire des cellules recouvertes de mycoplasmes qui est inhibée**. On pense que cette inhibition est due à l'élaboration locale de **substances toxiques pour les tissus**, comme le péroxyde d'hydrogène par exemple. Les principales cellules de la réponse inflammatoire déclenchée par *M. pneumoniae* sont les lymphocytes, ainsi que quelques polynucléaires neutrophiles. Certains patients immunodéprimés, infectés par des mycoplasmes, n'ont pas d'infiltrats pulmonaires visibles, ce qui suggère que la réponse immune doit jouer un rôle dans les manifestations de la maladie.

Les manifestations cliniques des infections à *M. pneumoniae* sont généralement limitées au tractus respiratoire mais d'autres organes peuvent parfois être touchés. M., le patient du cas clinique étudié précédemmment, a eu aussi une **anémie hémolytique** légère, provoquée par la présence d'anticorps qui, à basse température, provoquent l'agglutination des hématies. Ces anticorps sont appelés **agglutinines froides**, et sont détectables dans environ 50% des infections à mycoplasmes. Mais cela se traduit par des signes cliniques chez une minorité

seulement de ces patients. La stimulation de la synthèse d'agglutinines froides par *M. pneumoniae* reste un phénomène mal compris.

Parmi les complications inhabituelles des infections à *M. pneumoniae*, on peut citer l'encéphalite, ainsi que d'autres complications du SNC. Certaines personnes développent un rash connu sous le nom d'érythème multiforme. On ne connaît pas les mécanismes pathogènes qui provoquent ces complications. Les mycoplasmes ont aussi été impliqués dans la pathogénie du SIDA; c'est un sujet qui suscite beaucoup d'intérêt.

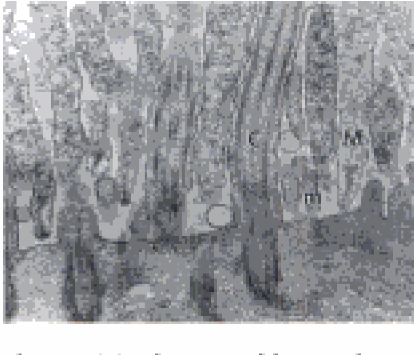


Figure 28.3. Photographie en microscopie électronique à transmission, représentant l'anneau trachéal d'un hamster, infecté par *M. pneumoniae*. Notez l'orientation du mycoplasme grâce à un organite spécialisé en forme d'embout qui favorise le contact étroit avec l'épithélium respiratoire (grossissement x50.000). *M*, mycoplasme; *m*, microvillosité; et *c*, cils.

DIAGNOSTIC

La culture des mycoplasmes nécessite une semaine, parfois plus et demande des milieux spéciaux ainsi que du personnel qualifié. Par conséquent, le diagnostic de pneumonie à mycoplasmes est généralement suspecté sur les caractères cliniques, et confirmé par la sérologie. Il y a un inconvénient à cela, c'est que pour affirmer le diagnostic, il faut prélever un sérum pendant la convalescence du patient, après que la décision thérapeutique ait été prise. *M. pneumoniae* est donc une cible intéressante pour le développement de tests rapides de diagnostic ne nécessitant pas la culture (ELISA détectant les antigènes des mycoplasmes, ou l'hybridation des acides nucléiques).

Contrairement à la pneumonie à pneumocoques, la production de crachats est faible et le crachat non purulent. Le sang périphérique ne montre pas de leucocytose ou d'augmentation marquée du nombre de formes jeunes, comme on le voit dans les infections pneumococciques. La radiographie des poumons dans le cas des pneumonies à mycoplasmes est très variable, mais la plupart du temps, elle révèle un infiltrat inégal, évoquant une broncho-pneumonie.

Les agglutinines froides peuvent être rapidement mises en évidence au lit du malade; le sang du patient prélevé dans un tube contenant un anticoagulant et placé dans un bac de glace, coagule. Les caillots disparaissent lorsque le tube est à nouveau réchauffé.

LES MYCOPLASMES GÉNITAUX

D'un point de vue de l'épidémiologie et de la pathogénie, les infections causées par les mycoplasmes génitaux, *U. urealyticum* et *M. hominis*, diffèrent considérablement de l'infection à *M. pneumoniae*. Ces micro-organismes sont des résidents fréquents du tractus génito-urinaire, spécialement chez les personnes en activité sexuelle. Ils sont le plus souvent transmis par les contacts sexuels mais il existe aussi une transmission de la mère à l'enfant au cours de la grossesse et au moment de la naissance. *U.urealyticum* est connu comme responsable d'urétrites et *M. hominis* est à l'origine de chorio-amniotites (inflammation de la membrane fétale) et de fièvres du post-partum. Des avortements spontanés et des accouchements prématurés ont été associés à ces germes, bien que ces associations n'aient pas été démontrées. Certaines études ont montré l'association entre *U. urealyticum* et une maladie chronique pulmonaire chez des enfants prématurés de très faible poids. Les deux micro-organismes ont aussi été isolés du LCR de nouveaux-nés. Cette association est troublante, car seuls certains de ces nouveaux-nés ont eu une inflammation évidente du SNC. La présence de mycoplasmes dans le LCR ne prouve donc pas qu'ils soient responsables de la maladie.

PREVENTION ET TRAITEMENT

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de vaccin pour prévenir les infections à mycoplasmes. Le traitement à l'érythromycine ou à la tétracycline est en général efficace (*M. hominis* est résistant à l'érythromycine).

CONCLUSIONS

Les mycoplasmes sont des germes particuliers car ils n'ont pas de paroi, ils ont besoin de stérols pour pousser et leurs colonies sur gélose sont typiques. Ils ont un tropisme marqué pour les muqueuses et provoquent des manifestations cliniques caractéristiques.

M. pneumoniae, est responsable d'une forme courante de pneumonie chez l'homme. D'autres mycoplasmes sont fréquemment retrouvés dans le tractus génito-urinaire des adultes et dans le tractus respiratoire et le SNC des nouveaux-nés. La présence de ces germes n'est pas toujours associée à une maladie. L'étude du rôle pathogène des mycoplasmes se poursuit. Le rôle possible des mycoplasmes comme cofacteur dans le SIDA est aussi à l'étude. L'association des mycoplasmes à un grand nombre de symptômes cliniques chez l'animal suggère que leur rôle chez l'homme est peut-être sous-estimé.

Questions d'évaluation

1. Qu'est ce qui distingue les mycoplasmes des autres bactéries.
2. Physiopathologie de *Mycoplasma pneumoniae*.
3. Comparez l'épidémiologie des pneumonies à mycoplasmes avec celle des pneumonies à pneumocoques ou à légionelles.
4. Pourquoi pensez-vous qu'il a été difficile d'établir de manière précise le rôle des mycoplasmes dans certaines maladies?

LECTURES CONSEILLÉES

Cassell CH, Cole BC. Mycoplasmas as agents of human disease. N Engl J Med 1981;304:80-89.

Cassell GH, Wautes KB, Crouse DT. Perinatal *Mycoplasma* infections. Clin Perinatol 1991; 18

Foy HM, Kenny GE, Conney MK, Allan ID. Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect Dis 1979;139:681-687.

Levin S. The atypical pneumonia syndrome. JAMA 1984;251:945-948.

Murrays HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. Am J Med 1975;58: 279-282.

29 Stratégies de lutte contre les infections bactériennes

Francis P. Tally

Au cours des deux derniers siècles, la santé et la longévité des gens vivant dans les pays en voie de développement ont progressé. La maladie constitue une exception et la mort prématurée est relativement rare. Deux facteurs corrélés ont contribué à cela, ce sont l'amélioration de l'alimentation et le contrôle des maladies infectieuses. Les progrès initiaux les plus importants en matière de réduction des maladies infectieuses ont été apportés par des mesures préventives telles que la purification de l'eau et le contrôle des déchets humains et des vecteurs de maladies. Plus tard, au cours des 100 dernières années, ces mesures ont été étendues aux mesures sanitaires, vaccination et thérapie antimicrobienne. Ce sont les mesures préventives, et non le traitement, qui ont joué le plus grand rôle dans le contrôle des maladies infectieuses.

Ce chapitre concerne l'utilisation des médicaments antibactériens pour le traitement préventif des maladies infectieuses. Nous insisterons davantage sur les bactéries, mais les mêmes principes peuvent s'appliquer à tous les autres agents infectieux. **Les stratégies anti-virales sont décrites dans le Chapitre 43. La vaccination antibactérienne et antivirale est traitée dans le Chapitre 44.**

TRAITEMENT

Malgré les grands progrès survenus en matière de médecine préventive, au cours du siècle dernier, on ne disposait jusqu'à très récemment que de faibles moyens pour traiter les patients atteints de maladies infectieuses. La littérature médicale, jusque vers 1930, est pleine de descriptions vivantes d'horribles infections à streptocoques, à staphylocoques, et à *Clostridium*. La découverte des sulfamides, dans les années 1930, a permis de soigner beaucoup de ces infections fatales. Voici une description de la première utilisation de la pénicilline en clinique:

«Le temps est venu de trouver un patient pour tester le pouvoir thérapeutique de la pénicilline chez l'homme... Dans la salle septique de l'infirmerie de Radcliffe (Oxford, Angleterre) il y avait un malheureux policier âgé de 43 ans, avec une plaie sur la lèvre depuis 4 mois, et à partir de laquelle il avait développé une septicémie à staphylocoques et à streptocoques. De multiples abcès étaient apparus sur son visage et sur ses orbites; s'étaient développés également, une ostéomyélite de l'humérus droit avec écoulement au niveau des sinus, et des abcès au niveau des poumons. Il souffrait beaucoup et son état général était très altéré. Il y avait tout à gagner à lui faire subir un essai thérapeutique à base de pénicilline. Le traitement à la pénicilline fut débuté le 12 février 1941, avec 200 mg (10.000 UI) en intra-veineux d'abord, puis 300 mg toutes les trois heures... Quatre jours plus tard, son état s'était amélioré de façon remarquable, et 5 jours plus tard, il allait nettement mieux; il était afébrile, et mangeait bien; la guérison de ses abcès sur le visage était très nette, de même que celle de ses abcès du cuir chevelu et de l'orbite droite».

Malheureusement, ce premier essai clinique s'est arrêté brutalement car il n'y avait plus de médicament à la suite du traitement de 5 jours, malgré les tentatives de récupérer l'antibiotique à partir de l'urine du patient. Ce dernier est mort au bout de 4 semaines.

Bien que l'expérience se soit achevée tragiquement, elle a servi à démontrer l'efficacité de ce nouveau traitement par rapport à tous les autres traitements alors disponibles. Par la suite, il est devenu de plus en plus difficile de prouver la supériorité de nouveaux antibiotiques sur ceux déjà sur le marché. Pour tester les nouveaux médicaments, les industries pharmaceutiques doivent effectuer des essais complexes et chers, qui comportent des tests de laboratoire, ainsi que des études sur l'animal et des essais cliniques de longue durée. Il est souvent difficile pour le praticien d'évaluer des études aussi complexes.

Le choix d'un antibiotique approprié parmi tous ceux qui sont disponibles n'est pas une chose très simple. Par exemple, on pourrait penser que l'imipénème, qui est une β-lactamine, est un antibiotique extaordinaire, parce que c'est l'antibiotique qui a le spectre le plus large et qu'il résiste aux β-lactamases. Cependant, il existe des infections spécifiques pour lesquelles une simple pénicilline est préférable. En effet, à cause de l'étendue de son spectre d'action, l'imipénème peut détruire les autres membres de la flore bactérienne normale, et entraîner une colonisation par des espèces résistantes. De plus, l'imipénème coûte cher. Ainsi, les propriétés pharmacologiques des antibiotiques, leur coût, et beaucoup d'autres propriétés entrent en ligne de compte. Le choix d'un antibiotique approprié soulève les questions suivants:

- Quels sont les pathogènes responsables de l'infection? S'ils ne sont pas identifiables, quels sont les germes les plus probables dans cette infection?
- A quels antibiotiques sont-ils sensibles?
- L'antibiotique pourra-t-il pénétrer au site d'infection et pourra-t-il agir dans les conditions existant au niveau de ce site?
- Quelle est la toxicité du médicament sur le patient?
- Quelles sont les conséquences d'une antibiothérapie multiple?
- Quels sont les effets de cet antibiotique sur l'écologie microbienne? Son utilisation va-t-elle contribuer à l'émergence d'une résistance étendue aux antibiotiques et ainsi constituer une menace pour le patient sous traitement et pour les autres patients qui sont infectés dans la communauté?
- D'autres facteurs de l'hôte interviennent-ils dans le traitement de l'infection?

Il faut noter que, dans de nombreux cas, le patient ne devrait pas être traité avec des antibiotiques car les avantages ne semblent pas compenser les inconvénients d'un tel traitement.

Les micro-organismes infectants

Le choix d'un antibiotique approprié dépend de l'identification des micro-organismes infectants. Considérons, par exemple, les patients qui font des infections urinaires à répétition. Les agents responsables sont souvent *Escherichia coli*, mais il peut s'agir de streptocoques du groupe D, de *Pseudomonas aeruginosa*, ou d'une autre entérobactérie telle que *Klebsiella*, *Enterobacter* ou *Serratia*. Ces germes ont des sensibilités différentes, il est donc indispensable de les tester vis-à-vis des antibiotiques.

Dans la plupart des infections urinaires à répétition, il est possible d'attendre les résultats de la culture et de l'antibiogramme. Cela peut nécessiter plus de 2 jours. Cependant lorsque les symptômes de la maladie sont graves, le traitement peut être initié sur une simple présomption quant à la nature des agents respon-

sables. Dans de tels cas, la couverture antibiotique doit être suffisamment large pour couvrir tous les pathogènes éventuels et peut nécessiter plusieurs antibiotiques. Pour cela, le médecin devra prendre en compte des facteurs individuels liés au patient ainsi que des facteurs de l'environnement, et surtout s'enquérir de la survenue récente de cas similaires ainsi que du profil de sensibilité aux antibiotiques des germes circulant dans l'hôpital ou dans la communauté. Un traitement empirique pourra également être instauré lorsqu'un prélèvement de matériel infecté n'aura pu être effectué pour identification ou culture.

Les problèmes pouvant surgir lorsque l'on instaure un traitement empirique sont:

- La possibilité de «passer à côté» du germe
- Une toxicité synergique de plusieurs antibiotiques
- Un antagonisme possible entre les antibiotiques
- Une probabilité accrue d'infection par des bactéries ou des champignons résistants
- Un coût plus élevé

Il est évident que ces inconvénients sont minimes lorsque l'identité de l'agent infectieux peut être déterminée. En général, plus le diagnostic est rapide, plus tôt l'on peut mettre en route un traitement approprié. De nombreux efforts se portent sur le développement de méthodes rapides de diagnostic, mais certaines d'entre elles demandent encore 1 à plusieurs jours pour leur réalisation (Chapitre 55).

Sensibilité aux antibiotiques

Les bactéries peuvent être réparties en grands groupes de sensibilité aux antibiotiques. Les bactéries Gram positif, peut-être parce qu'elles n'ont pas de membrane externe (Chapitre 3), sont plus perméables à la plupart des antibiotiques classiques et sont en général plus sensibles que les bactéries Gram négatif. Par exemple, les streptocoques et les pneumocoques sont environ 1000 fois plus sensibles à la pénicilline G qu'*E. coli*. Cependant, il y a trop d'exceptions pour pouvoir généraliser. Tout dépend de la présence de souches résistantes dans un environnement particulier. La surveillance des souches résistantes à l'échelle de la nation et localement, est utile pour l'établissement de recommandations générales. Il importe cependant que chaque souche soit testée individuellement pour sa sensibilité aux antibiotiques.

L'importance de la résistance aux antibiotiques est illustrée par l'épidémie catastrophique de souches de shigelles (responsables de dysenterie), puis de salmonelles (résistantes au chloramphénicol) survenue à Mexico à la fin des années 60 et au début des années 70. Au début de l'épidémie, le fait que les patients ne répondaient pas au chloramphénicol n'avait pas été attribué à l'apparition de souches résistantes. On pensait, plutôt, que la maladie était provoquée par un protozoaire parasite. Le même scénario s'est ensuite reproduit deux ans plus tard, avec une épidémie de fièvre typhoïde à salmonelles résistantes au chloramphénicol. On estime que plus de 30.000 personnes sont mortes au cours de ces épidémies car elles n'étaient traitées qu'avec du chloramphénicol. **Il est extrêmement important que soit instaurée une surveillance de la résistance aux antibiotiques, à l'échelle nationale, mais également localement, et que les informations soient mises rapidement à la disposition du personnel médical**.

La méthode la plus simple et la plus utilisée pour déterminer la sensibilité d'une souche à un antibiotique, est de placer un disque contenant l'antibiotique sur une gélose préalablement inoculée avec la souche. Lorsque l'antibiotique diffuse dans la gélose, il inhibe la croissance bactérienne jusqu'à la limite de la

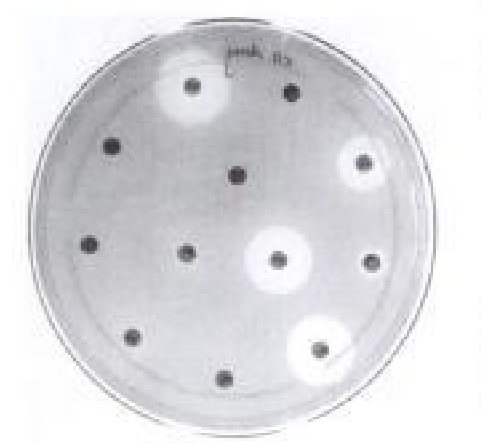


Figure 29.1. Technique de diffusion en gélose par la méthode des disques, pour la détermination de la sensibilité aux antibiotiques. La surface d'un boite de gélose est inondée uniformément par une suspension bactérienne; des disques de papier filtre imprégnés de différents antibiotiques sont déposés à intervalles réguliers sur la surface de la gélose. Après incubation, la sensibilité à certains antibiotiques est indiquée par des zones claires entourant les disques. Le diamètre de la zone claire dépend de l'étendue de la diffusion de l'antibiotique au sein de l'agar. La résistance aux autres antibiotiques est indiquée par la croissance (opacité) au contact des disques.

concentration efficace de l'antibiotique (Fig. 29.1). La technique de diffusion en gélose, par la méthode des disques, n'est cependant pas une méthode quantitative, car de nombreux facteurs influencent la diffusion de l'antibiotique. Les méthodes quantitatives utilisent des dilutions de l'antibiotique en milieu liquide et fournissent une estimation de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

ANTIBIOTIQUES BACTÉRIOSTATIQUES ET ANTIBIOTIQUES BACTÉRICIDES

La **concentration minimale inhibitrice** (CMI) donne la concentration **bactériostatique** de l'antibiotique, mais pas la concentration **bactéricide**. Les deux concentrations sont en général différentes; la plupart des antibiotiques qui sont bactéricides, sont bactériostatiques à des concentrations plus faibles. La **concentration minimale bactéricide (CMB)** est obtenue en mettant en culture les tubes qui n'ont pas de croissance visible, dans des milieux sans antibiotiques (ce qui permet la croissance des bactéries dont la multiplication a été inhibée mais qui sont toujours en vie). C'est une technique longue à mettre en oeuvre et qui comporte quelques difficultés techniques.Elle peut cependant fournir des renseignements importants car les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques bactériostatiques n'ont pas toujours la même efficacité. Par exemple, chez les patients atteints d'endocardite ou de méningite, on obtient souvent de meilleurs résultats avec les antibiotiques bactéricides. C'est le cas aussi chez les patients immunodéprimés, surtout ceux qui sont neutropéniques.

ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

L'utilisation de plusieurs antibiotiques (en général, deux antibiotiques) est nécessaire dans certaines situations cliniques. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 5, les associations d'antibiotiques peuvent donner trois résultats possibles:

- **Synergie**: les deux antibiotiques associés sont plus efficaces qu'un seul d'entre eux. C'est le cas du triméthoprime et du sulfaméthoxazole pour les infections à *E. coli* et à shigelles. Les deux antibiotiques agissent sur le métabolisme des folates, mais ils inhibent des étapes différentes (Chapitre 5). L'action synergique peut aussi être indirecte, par exemple, l'un des antibiotiques empêchant l'inactivation de l'autre comme dans le cas de l'inhibition des β-lactamases par l'acide clavulanique.

- **Antagonisme**: c'est un effet indésirable qui peut entraîner un echec thérapeutique. On peut citer l'exemple de l'association de la pénicilline avec beaucoup d'inhibiteurs de la synthèse des protéines (chloramphénicol, tétracycline) pour le traitement de la méningite à pneumocoques. On a montré que le taux de mortalité des patients traités par ce type d'association était significativement supérieur au taux de mortalité des patients traités avec la pénicilline seule. Pour des raisons inconnues, l'antagonisme qui peut facilement être mis en évidence entre deux antibiotiques in vitro, ne se manifeste pas in vivo.

- **Indifférence**: Chaque antibiotique agit indépendemment l'un de l'autre.

Il y a différentes indications à l'association d'antibiotiques:

- Prévenir l'émergence de germes résistants, par exemple dans la tuberculose, où l'association de médicaments s'est montrée particulièrement efficace;
- Traiter des infections polymicrobiennes telles que les abcès intra-abdominaux où chaque germe peut être sensible à des antibiotiques différents;
- Comme traitement de première intention pour couvrir tous les éventuels pathogènes.

La multithérapie peut avoir d'autres avantages. Elle permet de diminuer les doses de chacun des antibiotiques, ce qui peut éviter les problèmes de toxicité. Elle peut aussi permettre d'obtenir une synergie dans le traitement d'infections graves, particulièrement récalcitrantes, comme l'endocardite, ou dans les bactériémies chez les patients granulopéniques.

Facteurs locaux et pharmococinétiques

Dans les premières étapes de l'infection, l'inflammation des tissus modifie l'environnement dans lequel les antibiotiques agissent. Si l'infection n'est pas contrôlée, la mort cellulaire et la nécrose des tissus changent encore davantage les conditions environnantes. Au cours d'un abcès provoqué par les staphylocoques ou par une flore mixte aéro-anaérobie, l'environnement devient anaérobie et le pH peut s'abaisser jusqu'à 5,5. Les antibiotiques peuvent être choisis pour leur capacité à agir dans ces conditions. Comme indiqué dans le tableau 29.1, l'action des aminosides est diminuée à pH bas ou en présence de fortes concentrations de cations divalents.

Les facteurs pharmacocinétiques qui devraient être considérés dans le choix d'un antibiotique comporte (a) l'absorption, (b) la distribution tissulaire, et (c) l'excrétion. Le mode d'**absorption** d'un antibiotique dicte sa voie d'administration. La voie la plus pratique est en général la voie orale, et elle est utilisée pour les antibiotiques très absorbables comme les quinolones ou le chloramphénicol. Beaucoup d'antibiotiques comme la vancomycine, les aminosides et les β-lactamines les plus récentes ne sont pas absorbés par le tractus gastro-intestinal et doivent être administrés par voie parentérale. Une exception importante à cette règle est l'administration d'antibiotiques non absorbables pour traiter les infections limitées au tractus gastro-intestinal, par exemple, la vancomycine orale pour traiter les diarrhées ou les colites induites par *Clostridium difficile*. En outre, on ne peut donner des antibiotiques, par voie orale, au patient s'il vomit ou s'il est en état de choc, car, dans ces conditions, l'absorption devient incertaine.

La **distribution** des antibiotiques se fait par voie sanguine et elle est suivie de l'entrée dans les tissus par diffusion passive. Les propriétés de diffusion et de polarité sont importantes dans le cas des antibiotiques, comme pour tous les médicaments. Certains antibiotiques se lient aux protéines plasmatiques, ce qui comporte des bons et des mauvais aspects. D'un côté, cela limite la quantité d'antibiotique non liée qui est disponible pour la diffusion; d'un autre côté, l'antibiotique reste disponible pour une durée beaucoup plus longue.

Les **barrières qui doivent être traversées par l'antibiotique** constituent un point essentiel. Les antibiotiques qui traversent la barrière hémo-méningée le plus rapidement ne sont pas polaires à pH neutre. C'est un point critique à cause de la gravité des infections du système nerveux central. Il faut noter, cependant, que les propriétés de perméabilité de la barrière hémo-méningée peuvent se modifier au cours de l'infection. Deux autres organes qui ont des barrières

Tableau 29.1. Conditions physico-chimiques affectant l'activité des agents antimicrobiens

	Diminution	Augmentation
pH bas	Aminosides Quelques β-lactamines	Tétracycline Chloramphénicol (changements au niveau des porines) Erythromycine Métronidazole
Potentiel redox faible	Aminosides	
Cation divalent	Aminosides	
Concentration	Tétracyclines (Ca^{++})	

importantes sont l'oeil et la prostate, et les infections de l'un ou l'autre de ces sites demandent un choix soigneux des antibiotiques. Les infections intra-oculaires peuvent nécessiter une injection directe d'antibiotiques dans les tissus. Les mêmes considérations concernant la barrière placentaire sont abordées dans le Chapitre 68. Certains antibiotiques peuvent pénétrer efficacement dans les cellules de l'hôte, propriété particulièrement importante dans le traitement des infections intra-cellulaires, telles que les infections à *Chlamydiae* ou à légionnelles. C'est le cas de l'érythromycine et de la rifampicine.

Enfin, il faut aussi considérer la vitesse d'excrétion de l'antibiotique. La plupart des antibiotiques sont excrétés par le rein. Certains antibiotiques (chloramphénicol, érythromycine, lincomycine) sont excrétées par le foie, par l'intermédiaire de la bile. Certaines des nouvelles céphalosporines sont excrétées à la fois par le foie et par le rein. Ce mode d'excrétion peut être utilisé pour traiter les infections du tractus urinaire et de l'arbre biliaire. L'état de la fonction rénale et de la fonction hépatique joue un rôle important car on ne peut atteindre un taux d'antibiotiques efficace que si les mécanismes de l'excrétion fonctionnent bien.

Toxicité des antibiotiques

Les antibiotiques, comme tous les médicaments, peuvent être toxiques. La toxicité est quelquefois si importante qu'elle limite l'usage de certains d'entre eux. Par exemple, le chloramphénicol est associé à des cas d'aplasie médullaire et on ne l'utilise que pour des infections pouvant être mortelles telles que les méningites à *Haemophilus influenzae* résistant à l'ampicilline. Comme avec tous les médicaments, la toxicicté à un antibiotique est généralement dose-dépendante, bien que des réactions individuelles puissent survenir de façon inattendue. Nous allons survoler les principaux types de manifestations toxiques. Le praticien aura besoin de plus amples informations et devra constamment mettre à jour ses connaissances en la matière.

LES ALLERGIES

Les agents antimicrobiens peuvent être reconnus comme des substances étrangères par le système immunitaire, ce qui peut entraîner une sensibilisation chez certains individus. Les antibiotiques les plus fréquemment associés à des réactions allergiques sévères sont les pénicillines, les céphalosporines, et les sulfamides. Les pénicillines se situent en première place dans ce type de réaction car elles peuvent se fixer aux protéines et fonctionment comme des haptènes dans l'induction de la réponse anticorps IgE. Les réactions les plus sévères sont des réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaire, oedème angioneurotique, et choc anaphylactique). Ces complications peuvent être mortelles. Les réactions allergiques sont plus ou moins graves: rash, urticaire, lymphadénopathie, asthme, ou fièvre. Dans certains cas, la fièvre peut compliquer le tableau clinique car elle peut être attribuée à l'infection et non à l'antibiotique. Des antécédents de sensibilisation à un antibiotique dictent souvent le choix d'autres antibiotiques. En cas de doute, on peut effectuer un test cutané à l'antibiotique soupçonné.

AUTRES RÉACTIONS SYSTÉMIQUES

Les principaux organes de l'organisme peuvent être touchés par la toxicité des antibiotiques. Les réactions les plus fréquentes impliquent le **tractus gastro-intestinal,** allant du simple dégoût à la perforation du colon. Le plus souvent on observe un embarras gastro-intestinal ou une diarrhée, qui nécessitent souvent l'interruption du traitement. Ces manifestations sont généralement dues à une stimulation directe du système nerveux sympathique. La diarrhée peut être due à des changements dans la flore intestinale. Cette forme de toxicité survient habituellement tardivement en cours de traitement et peut se manifester unique-

ment après l'arrêt du traitement. A peu près un tiers des cas de diarrhée associée à un antibiotique sont dûs au développement excessif de *C. difficile* (Chapitre 21). Le spectre des maladies causées par ce germe va de la diarrhée banale et guérissant toute seule à la colite pseudo-membraneuse pouvant entraîner la mort.

Le **foie** est le site principal du métabolisme des médicaments et il est fréquemment touché. Beaucoup de médicaments entraînent des altérations légères de la fonction du parenchyme hépatique, ce qui provoque habituellement une augmentation des transaminases. Certains médicaments affectent l'excrétion biliaire. La plupart des manifestations sont légères et reversibles, bien que des cas d'insuffisance hépatique aient été rapportés chez des femmes enceintes traitées par la tétracycline.

Le **rein** est également touché, ce qui entraîne une baisse de sa fonction. Il existe trois mécanismes qui interviennnent à ce niveau:

1. Des lésions immunologiques au niveau des glomérules, bloquant la filtration;
2. Des lésions tubulaires;
3. L'obstruction du système collecteur par des cristaux formés par le médicament.

C'est un problème important car de nombreux médicaments sont excrétés dans l'urine. Une baisse de la fonction rénale non dépistée pourrait être à l'origine de concentrations inefficaces de médicament dans l'urine ainsi que de taux sériques toxiques. Les aminosides constituent la classe la plus importante d'antibiotiques ayant ce type d'effet secondaire. Ils sont aussi toxiques pour la huitième paire de nerfs crâniens (surdité et déséquilibre). La fréquence de ces réactions toxiques est si élevée qu'elle demande une surveillance régulière de la fonction rénale et des taux sériques de l'antibiotique.

D'autres organes peuvent aussi être touchés par les antibiotiques. Il s'agit de la peau, qui peut être le siège de réactions allergiques ou, plus sérieusement de dermatite exfoliante ainsi que d'une maladie appelée syndrome de Stevens-Johnson caractérisée par la présence de bulles, larges vésicules cutanées, et par une inflammation des yeux et des membranes muqueuses. L'atteinte du **système hématopoïétique** peut entraîner une baisse du nombre des hématies et des leucocytes de la moelle osseuse. En outre, les hématies et les leucocytes du sang périphérique, peuvent se sensibiliser; il s'ensuit une lyse de ces cellules ou leur séquestration par les macrophages. Le système circulatoire peut être touché, ainsi que le SNC, le squelette, les muscles, et le tractus respiratoire. Toutes ces informations sont publiées périodiquement dans des manuels de référence qui devraient être consultés avant toute prescription.

INTERACTIONS AVEC DES MÉDICAMENTS NON ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques peuvent parfois interagir avec d'autres médicaments, directement ou indirectement par l'intermédiaire d'une enzyme qui influe sur leur pharmacologie. Les médicaments les plus souvent concernés sont les anticoagulants et les anticonvulsivants. Prenons un exemple:

Une femme de 67 ans souffrant de thrombophlébites à répétition et d'une embolie pulmonaire est sous anticoagulants oraux (warfarine) ce qui lui permet de maintenir son taux de prothrombine (TP) à 24 secondes (deux fois la valeur normale). On lui découvre une tuberculose pulmonaire et elle est placée sous isoniazide et rifampicine. Plusieurs jours après, elle est hospitalisée pour une rechute de thrombophlébite. Les examens de laboratoire révèlent que son TP est à seulement 2 secondes au-dessus de la normale, alors qu'elle prend la même quantité de warfarine. Le médecin apprend alors que la rifampicine peut induire la synthèse par le foie d'une enzyme inactivant la warfarine. La rifampicine est alors arrêtée et la patiente est traitée par de l'héparine intra-veineuse pour allonger son temps de coagulation.

C'est un exemple d'interaction médicamenteuse. Les conséquences peuvent être catastrophiques pour le patient. L'allongement du temps de coagulation peut survenir avec les sulfamides et le métronidazole et provoquer des hémorragies gastro-intestinales sévères. Il ne faut pas exagérer la gravité de telles complications mais il faut les garder à l'esprit.

UTILISATION PROPHYLACTIQUE DES ANTIBIOTIQUES

Après l'introduction d'antibiotiques efficaces dans les années 30, on s'est rendu compte qu'on pouvait les utiliser non seulement pour soigner les infections mais aussi pour les prévenir. C'est un sujet complexe et controversé car l'utilisation préventive des antibiotiques comporte autant de risques que de bienfaits. On peut utiliser les antibiotiques dans un but prophylactique dans deux objectifs:

- Pour prévenir l'acquisition de pathogènes exogènes; on peut, par exemple, administrer des antibiotiques aux personnes qui sont au contact de patients ayant une infection méningococcique. Le méningocoque diffuse rapidement parmi les individus sensibles mais les antibiotiques tels que la rifampicine permettent de prévenir les manifestations cliniques. De la même façon, l'isoniazide est donnée aux personnes exposées à la tuberculose comme les enfants vivant sous le même toit qu'un patient atteint de tuberculose pulmonaire (Chapitre 23).

- Pour empêcher des germes commensaux de diffuser de leur site habituel vers d'autres sites normalement stériles de l'organisme; l'utilisation d'antibiotiques pour prévenir les infections post-opératoires dans certaines manoeuvres chirurgicales à haut risque, tombe aussi dans cette catégorie. Citons par exemple les patients ayant des valves cardiaques endommagées et qui risquent donc de faire une endocardite. Les antibiotiques sont utilisés dans ce cas pour prévenir la bactériémie et l'infection des valves endommagées lorsque ces patients subissent des opérations dentaires ou des opérations chirurgicales majeures ou mineures (Chapitre 63).

Les risques liés à la prophylaxie antibiotique doivent être clairement compris. Ils comportent les allergies ou d'autres réactions toxiques vis-à-vis des antibiotiques ainsi que la sélection de mutants résistants; de plus, les antibiotiques peuvent cacher ou retarder le diagnostic de l'infection. Les critères suivants devraient être remplis pour pouvoir utiliser les antibiotiques dans un but prophylactique:

- Il faut que l'intervention chirurgicale ou médicale comporte un risque significatif de contamination microbienne. C'est le cas par exemple si le chirurgien doit rencontrer, au cours de son intervention, un site renfermant une flore microbienne riche, comme le colon ou la cavité orale. Dans ce cas, l'incidence d'une infection est très élevée et l'administration d'antibiotiques en prophylaxie est nécessaire. La prophylaxie antibiotique est également nécessaire quand le risque d'infection est faible mais que l'issue est potentiellement grave; par exemple, dans la chirurgie comportant l'implantation de valves cardiaques ou d'une prothèse de hanche. Elle n'est pas indiquée quand le risque est faible et que l'issue est banale comme dans l'opération d'une hernie.

- Les antibiotiques utilisés en prophylaxie doivent être dirigés contre le plus grand nombre de pathogènes probables. Des études doivent être menées pour savoir quels sont les agents infectieux les plus probables et les antibiotiques

auxquels ils sont sensibles. Dans les opérations du colon, les antibiotiques doivent couvrir les principaux pathogènes présents dans les selles. Pour les opérations touchant la muqueuse orale, des antibiotiques prophylactiques à spectre étroit sont indiqués car la plupart des bactéries de la sphère orale sont sensibles à la pénicilline.

- Une concentration appropriée d'antibiotique doit être atteinte au bon moment, dans les tissus ciblés. Des études menées chez l'animal (confirmées par la suite chez l'homme) ont montré que la prophylaxie antibiotique ne servait à rien si elle était administrée après l'opération, mais qu'elle était efficace si elle était administrée avant l'opération. Cela semble en effet logique que l'antibiotique, pour être efficace, doive être présent dans l'organisme lorsqu'il y a des risques de contamination de la blessure; une fois la blessure refermée, elle devient rapidement imperméable aux bactéries exogènes.

- Les antibiotiques doivent être utilisés pendant un temps court pour minimiser l'emergence de résistances. Les indications de l'utilisation prophylactique des antibiotiques s'étendent avec la survenue de nouvelles maladies, de nouveaux antibiotiques et de nouvelles méthodes thérapeutiques.

LECTURES CONSEILLÉES

American Medical Association. Drug evaluation, 6th ed. Chicago: American Medical Association, 1986.

Handbook of antimicrobial therapy. The Medical Letter. Published yearly.

Moellering RC. Principles of anti-infective therapy. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1990.

Reese RR, Betts RF. A practical approach to infectious diseases, 3rd ed. Boston: Little, Brown & Co., 1991:764-1007.

Sande MA, Mandel GL. Antimicrobial agents. General considerations. In: Pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murray F, eds. New York: Macmillan, 1991.

Revue des principales bactéries pathogènes

Ces tableaux (à compléter) permettent de réviser les principaux caractères des bactéries pathogènes le plus souvent retrouvées chez l'homme et qui ont un intérêt médical.

Les bactéries responsables de maladies rares n'y figurent pas.

Bactéries	Gram, morphologie, autres caractéristiques	Habitat et mode de contamination	Principaux mécanismes pathogènes	Maladie-type	Chapitres correspondants
Staphylococcus aureus					6, 11, 60, 61, 72
Staphylococcus epidermidis					11, 66
Streptocoques du groupe A					12, 60, 63
Autres streptocoques β-hémolytiques					12, 68
Streptocoques - α hémolytiques					12, 63
Pneumocoque (*S. pneumoniae*)					13, 56
Méningocoque (*Neisseria meningitidis*)					14, 58
Gonocoque (*N. gonorrhoeae*)					14, 65
Haemophilus influenzae					15, 64
Bacteroides sp.					16, 60
Escherichia coli					17, 57, 59, 68, 72
Shigella sp.					18, 57
Klebsiella pneumoniae					17, 56, 66
Proteus sp.					17, 59
Vibrio cholerae					17, 57
Salmonella sp.					18, 57

Bactéries	Gram, morphologie, autres caractéristiques	Habitat et mode de contamination	Principaux mécanismes pathogènes	Maladie-type	Chapitres correspondants
Pseudomonas aeruginosa					19, 62, 66
Bordetella pertussis					20
Autres bactéries entériques (*Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Campylobacter, Yersinia*)					17, 57
Helicobacter pylori					17, 57
Clostridium difficile					21
C. botulinum					21
C. tetani					21
C. perfringens et autres *Clostridium*					21, 72
Legionella pneumophila					22
Mycobacterium tuberculosis et autres mycobactéries					28, 67
M. leprae					28
Treponema pallidum					24, 65
Borrelia burgdorferi					25, 77
Chlamydia trachomatis					26, 65
Rickettsia sp.					27
Mycoplasma sp.					28, 56

Les tableaux suivants (à compléter) présentent les caractéristiques pathogènes des bactéries.

Bactéries capsulées d'intérêt médical

Genre et espèce			
1.		6.	
2.		7.	
3.		8.	
4.		9.	
5.			

Anaérobies strictes d'intérêt médical

Genre et espèce			
1.		6.	
2.		7.	
3.		8.	
4.		9.	
5.		10.	

Bactéries typiquement pyogènes (productrices de pus)

Genre et espèce			
1.		4.	
2.		5.	
3.		6.	

Principales toxines bactériennes

Genre et espèce			
1.		4.	
2.		5.	
3.		6.	

30 La biologie des virus

Bernard N. Fields

La différence fondamentale entre les virus et les autres agents infectieux réside dans leur mécanisme de reproduction (réplication). Contrairement aux autres formes de vie, les virus ne se divisent pas en deux. La réplication virale est assurée par la machinerie de la cellule hôte qui synthétise de nombreuses copies du génome et des protéines virales. Ces constituants viraux s'assemblent spontanément dans la cellule hôte pour former des particules virales filles. Les virus ne disposent d'aucun mode de production d'énergie et contiennent au plus quelques enzymes. Ainsi, les virus sont-ils totalement dépendants de la cellule hôte; ce sont **des parasites intracellulaires obligatoires.** Les virus sont d'importants pathogènes pour presque toute forme de vie, y compris pour l'homme et les autres animaux, les plantes, les champignons et les bactéries. Parce qu'ils sont relativement faciles à étudier, les virus jouent un rôle crucial en tant que modèle en biologie moléculaire. Une description des virus qui infectent les bactéries, **les bactériophages**, est proposée dans le chapitre 4.

Les virus ont une petite taille, bien que les plus gros (le virus de la variole par exemple) soient déjà visibles au microscope optique et dépassent la limite inférieure de taille des bactéries (les mycoplasmes et *Chlamydia* par exemple). Le volume des virus varie d'un facteur supérieur à 1000 et leur structure va du relativement simple au très complexe (Fig. 30.1). Leur acide nucléique est constitué **soit d'ADN soit d'ARN, jamais des deux**.

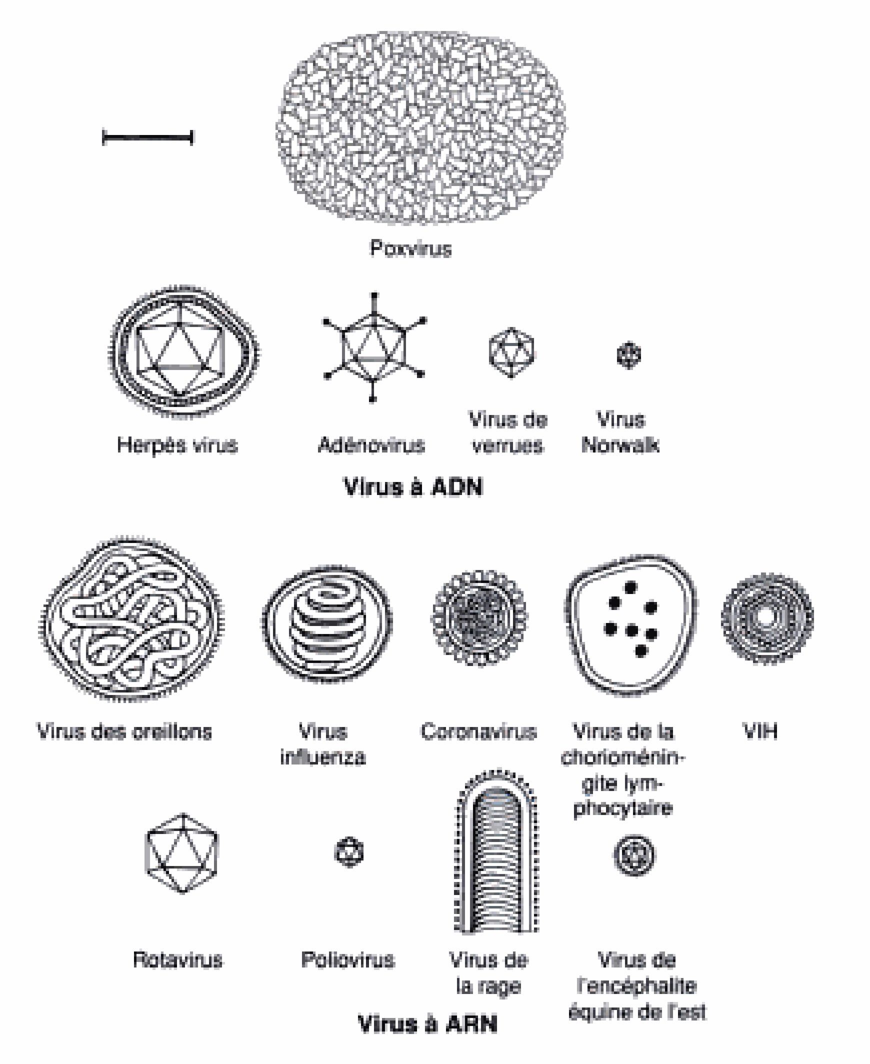
STRUCTURE ET CLASSIFICATION DES VIRUS

La particule virale est appelée virion et contient un **coeur** constitué soit d'**ADN** soit d'**ARN** entouré d'un manteau protéique. Le plus petit des génomes viraux code pour trois ou quatre protéines; les génomes les plus larges codent pour plus de 50 protéines structurales et enzymes. Le nombre de protéines codées peut être supérieur a celui évalué à partir de la taille de leur acide nucléique à cause de la structure de certains génomes viraux; ainsi le même enchaînement d'acides nucléiques peut-il contenir plusieurs phases ouvertes de lecture et/ou régions chevauchantes qui peuvent être transcrites en plusieurs **ARNm** distincts. La séquence nucléotidique d'une partie ou de la totalité de génomes de nombreux virus a été déterminée.

L'acide nucléique viral est entouré par une **capside**, un manteau protéique simple ou double. L'acide nucléique et la capside sont appelés **nucléocapside**. Les capsides sont composées de petites sous-unités répétitives (**capsomères**) disposées en dessins symétriques. Les sous-unités répétées des protéines s'auto-assemblent dans les virions matures.

Les capsomères sont disposés selon deux motifs fondamentaux de symétrie structurale, **icosahédrique** et **hélicoïdale**. Les virus à symétrie icosahédrique contiennnent un nombre défini de sous-unités structurales (20 faces triangulaires et 12 sommets), alors que ce nombre n'est pas défini chez les virus à symétrie hélicoïdale. Les virus à symétrie icosahédrique respectent généralement les principes simples de l'organisation géométrique (Fig. 30.2). Chez ces virus,

Figure 30.1. Morphologie des virus.



l'acide nucléique est d'ordinaire sous une forme condensée et est géométriquement indépendant de la capside qui l'entoure. Les rétrovirus comme le **VIH**, le virus qui cause le **SIDA**, ont une symétrie mixte, icosahédrique pour la capside, et hélicoïdale pour le coeur d'acide nucléique. Certains parmi les plus gros virus, comme celui de la variole, ont une structure encore plus complexe.

Les virus humains à symétrie hélicoïdale ont invariablement un génome constitué d'ARN. La caractéristique générale de ces virus est que les sous-unités protéiques de la capside sont disposées d'une manière régulière et périodique le long de l'ARN. Cette interaction étroite tranche avec les interactions laches chez les virus à symétrie icosahédrique et impose des contraintes supplémentaires lors de l'assemblage du virus.

De nombreux virus possèdent une **enveloppe** qui entoure la nucléocapside (Fig. 30.2). L'enveloppe virale est composée de protéines d'origine virale plus des lipides et des hydrates de carbone provenant de la membrane de la cellule hôte. Les virus utilisent différents types de membranes dans la cellule hôte pour bourgeonner, par exemple la membrane nucléaire, le reticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, ou la membrane cytoplasmique. Les composants d'origine cellulaire sont acquis lors des stades finaux de l'assemblage quand le virus bourgeonne au travers d'une de ces membranes. Dans certains cas, les protéines d'enveloppe d'origine virale comprennent une **protéine de matrice (protéine M)** qui s'aligne sur la face interne de l'enveloppe et assure le contact avec la nucléocapside (Fig. 30.3). Les glycoprotéines d'origine virale font saillie à la surface externe de l'enveloppe formant des structures dénommées **spicules**.

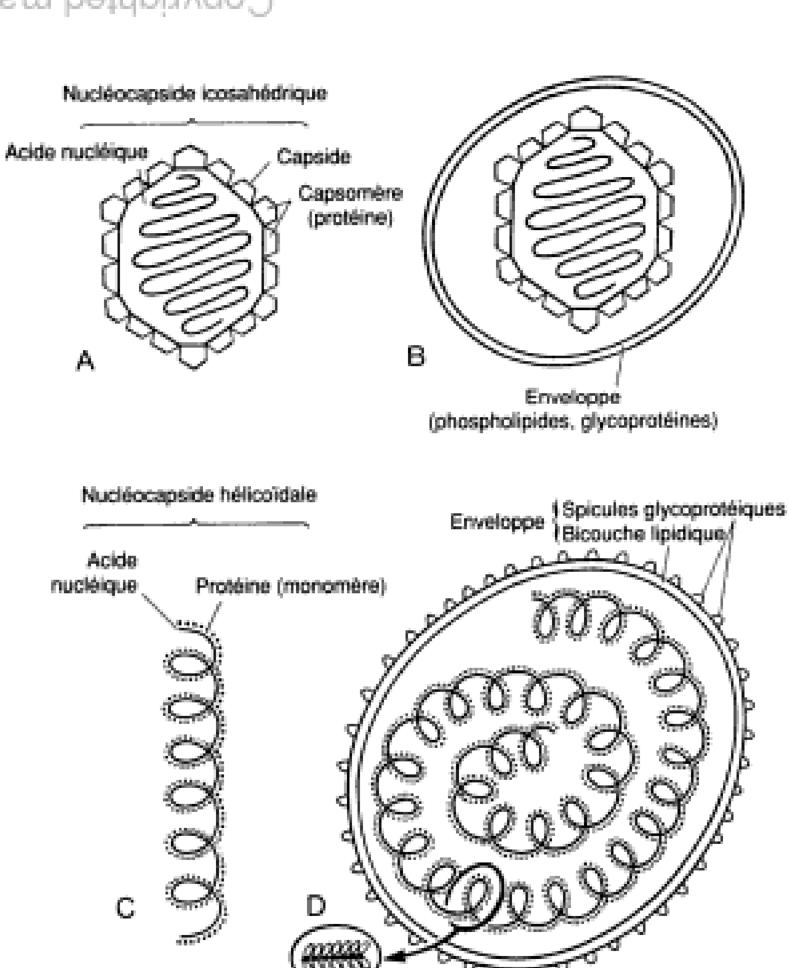


Figure 30.2: Différentes formes de virus. *A.* icosahédrique, non enveloppé; *B.* icosahédrique, enveloppé; *C.* hélicoïdal, non enveloppé; *D.* hélicoïdal, enveloppé.

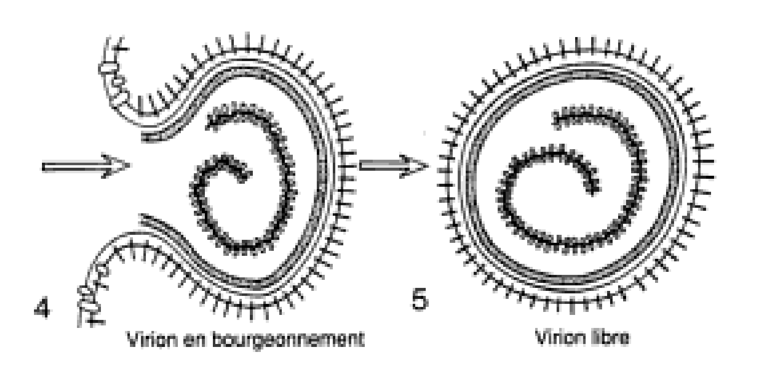


Figure 30.3. Bourgeonnement du virus au travers de la membrane cytoplasmique.

Certains virus contiennent des glycoprotéines qui agglutinent les globules rouges sanguins (**hémagglutinines**) en se fixant sur des récepteurs à leur surface.

De nombreux virus possèdent des **activités enzymatiques associées au virion**, selon la stratégie choisie pour la réplication de leur acide nucléique. L'enzyme virale qui produit les ARNm viraux nécessaires à la synthèse de toutes les protéines virales, est soit une ARN polymérase ARN dépendante (**transcriptase**) soit une ADN polymérase ARN dépendante. Les rétrovirus possèdent une ADN polymérase ARN dépendante connue sous le nom de transcriptase inverse. Certains virus possèdent des enzymes de maturation des ARNm telles que les enzymes de coiffage qui fixent une coiffe de methylguanosine à l'extrémité 5' des ARNm viraux. Certains génomes viraux codent aussi pour des nucléotides triphosphate phosphatases, des endonucléases et des RNases. D'autres virus comme les virus influenza présentent à leur surface des enzymes (par exemple des neuraminidases) qui participent à l'attachement du virus à la cellule hôte.

Les principaux virus pathogènes pour l'homme appartiennent à environ une douzaine de genres différents comprenant une centaine d'espèces. Chaque espèce comporte un certain nombre de souches qui diffèrent par leur virulence et leurs propriétés antigéniques (sérotypes). Les virus sont classés selon des facteurs génétiques, physicochimiques et biologiques. Ceux-ci incluent le type et la structure de l'acide nucléique viral (simple ou double brin d'ARN ou d'ADN), la nature de l'ultrastructure du virion (taille, type de symétrie de la capside et la présence ou l'absence d'enveloppe), ainsi que leur stratégie de réplication du génome (Tableau 30.1 et Figure 30.4). Dans la plupart des cas, des clichés électro-microscopiques suffisent à l'identification de la famille et du genre auxquels un virus appartient. Les subdivisions à l'intérieur de ces groupes taxinomiques sont ensuite basées sur des aspects immunologiques, cythopathologiques, pathogéniques ou épidémiologiques. La classification des virus est révisée au fur et à mesure des développements des connaissances concernant leurs séquences nucléotidiques, permettant ainsi une réévaluation de leur proximité génétique.

MULTIPLICATION

Les étapes de la multiplication virale comportent l'infection d'une cellule sensible, la réplication de l'acide nucléique et des protéines, l'assemblage et la libération des virions fils infectieux. La diversité des virus en ce qui concerne la structure et le type de matériel génomique utilisés se reflète dans les nombreuses stratégies de réplication possible.

Attachement et pénétration

La première étape de l'infection virale des cellules cibles débute avec l'adsorption des particules virales et se termine lorsque les premières particules filles sont formées. On appelle cette étape la **phase d'éclipse** car durant cette période peu de particules virales infectieuses peuvent être obtenues après rupture mécanique des cellules.

La première étape de l'attachement des virus aux cellules hôtes est l'**adsorption**. C'est une étape réversible résultant de l'interaction aléatoire entre les virions et la surface de la cellule cible. Environ une sur 10^3 à 10^4 interactions de ce type sont nécessaires à l'établissement de liaisons fortes. L'attachement requiert des conditions ioniques et de pH appropriées. Il est généralement indépendant de la température et ne nécessite aucune énergie. L'étape suivante comporte l'attachement spécifique des protéines virales au récepteur situé à la surface cellulaire. La structure du virion qui permet l'attachement à la cellule a été identifiée pour un certain nombre de virus. Pour les virus enveloppés, la structure virale d'attachement est typiquement constituée par l'un des spicules

Tableau 30.1 Classification des virus

Famille	Exemples	Polarité et structure de l'acide nucléique[a]	Taille du génome (kilobases ou paires de kilobases)	Enveloppe	Symétrie de la capside
Virus à ARN					
Simple brin					
Picornaviridae	Poliovirus	(+)	7,2-8,4	Non	I
Togaviridae	Virus de la rubéole	(+)	12	Oui	I
Arteriviridae	Virus de l'artérite équine	(+)	13	Oui	I
Flaviviridae	Virus de la fièvre jaune	(+)	10	Oui	I
Coronaviridae	Coronavirus	(+)	16-21	Oui	H
Rhabdoviridae	Virus de la rage	(-)	12	Oui	H
Paramyxoviridae	Virus de la rougeole	(-)	16-20	Oui	H
Filoviridae	Virus Marburg	(-)	19	Oui	H
Orthomyxoviridae	Virus influenza	8 segments (-)	14	Oui	H
Bunyaviridae	Virus de l'encéphalite de Californie	3 segments (-)	13-21	Oui	H
Arenaviridae	Chorioméningite lymphocytaire	2 segments (-)	10-14	Oui	Capside I
Retroviridae	VIH	2 molécules identiques (+)	3-9	Oui	Nucléocapside H (probablement)
Double brin					
Reoviridae	Rotavirus	10-12 segments[b] (-)	16-27	Non	I
Virus à ADN					
Simple brin					
Parvoviridae	Parvovirus humain B19	Double brin avec portion simple brin	5	Non	I
Brin mixte Hepadnaviridae	Hépatite B		3	Oui	Inconnue
Double brin					
Papovaviridae	Virus JC	Circulaire	8		
Adenoviridae	Adénovirus humains		36-38	Non	I
Herpesviridae	Virus herpès simplex		120-220	Non	I
Poxviridae	Virus de la vaccine	Extrémités liées de manière covalente	130-280	Oui	I
				Oui	Complexe

[a]Note: (+) sens messager; (-) sens anti-messager; I: icosahédrrique; H: hélicoïdale
[b]Réovirus, orbivirus=10 segments; rotavirus=11segments; Fièvre à tique du Colorado=12segments

insérés dans l'enveloppe virale comme l'hémagglutinine des virus influenza. D'autres virus enveloppés, comme les virus herpès et le virus de la vaccine, possèdent plusieurs types de protéines d'attachement. Chez les virus nus, les protéines de surface possèdent souvent un rôle de protéine d'attachement.

La nature des récepteurs cellulaires pour les virus animaux a été déterminée dans seulement un petit nombre de cas. Souvent, la nature exacte du récepteur spécifique n'est pas connue, mais il a été possible d'identifier par des expériences de compétition, des «familles» ou classes de récepteur cellulaire. Des virus de la même espèce, mais de génotypes différents, peuvent dépendre de récepteurs de la même classe (par exemple les virus polio des sérotypes 1, 2 et 3) ou de classes différentes (par exemple les rhinovirus humains 2 et 14). Des virus de famille différentes peuvent aussi utiliser une même classe de récepteur. Des expériences d'attachement suggèrent qu'il y a en général 10^4 à 10^6 récepteurs viraux par cellule.

Une fois l'adsorption effectuée, le virion en entier ou une structure réduite contenant le génome et les polymérases viraux doit traverser la membrane plasmique de la cellule. Le taux de pénétration dépend de la nature du virus, du type de la cellule infectée et de facteurs environnementaux comme la tempéra-

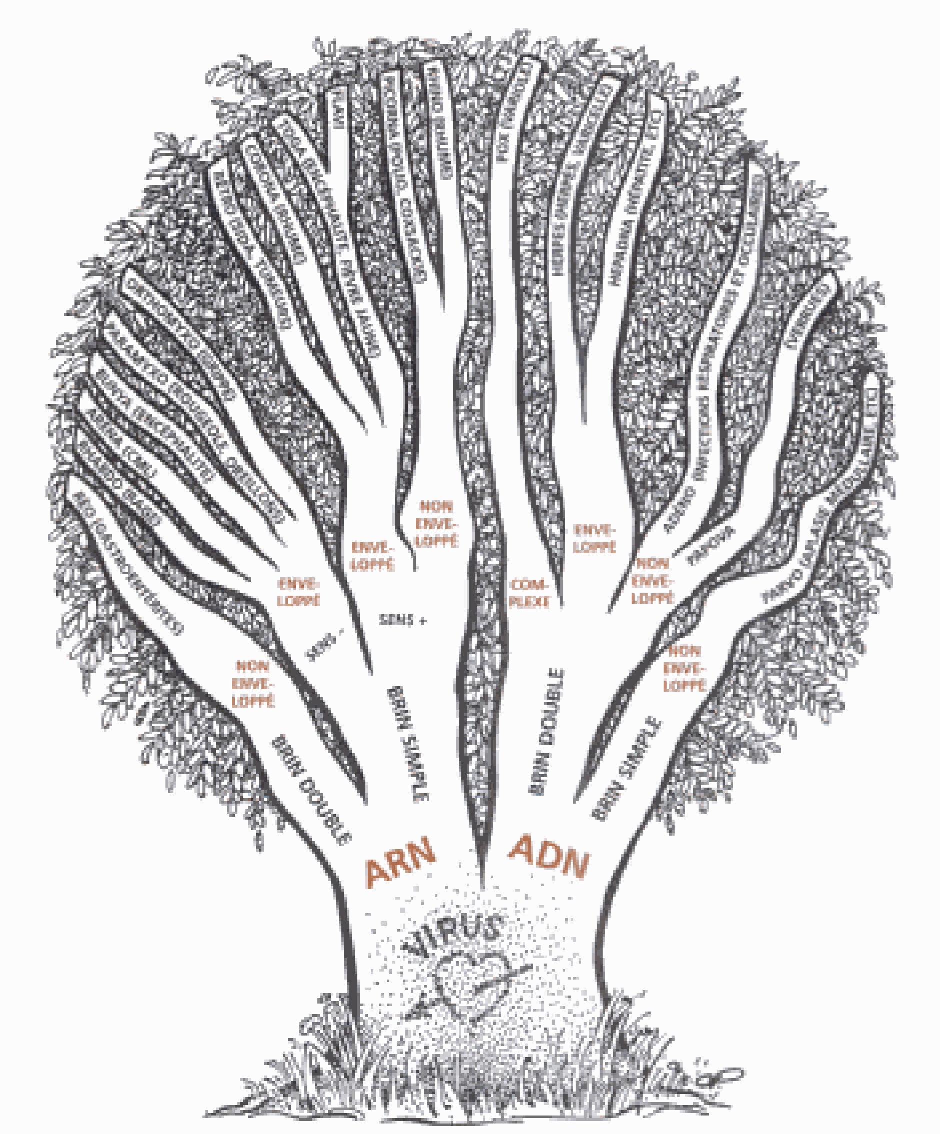


Figure 30.4. Les principaux groupes de virus humains. Ceci est une représentation schématique qui ne tient pas compte des liens phylogénétiques.

ture. Certains virus non enveloppés comme le poliovirus subissent un processus d'endocytose médiée par le récepteur (**viropexie**) et se présentent dans le cytoplasme à l'intérieur de vésicules d'endocytose (endosomes). D'autres virus non enveloppés semblent pouvoir traverser directement la membrane plasmique et apparaissent libres dans le cytoplasme.

Les **virus enveloppés** utilisent au moins deux stratégies de pénétration. La première est illustrée par le virus Semliki. Ce virus se fixe à des récepteurs de surface spécifiques qui s'aggrègent en certains points particuliers de la membrane plasmique (les **vésicules de clathrine**). Les virus vont ensuite être internalisés par une endocytose médiée par le récepteur. Les virions apparaissent dans le cytoplasme cellulaire à l'intérieur de vésicules de clathrine (Figure 30.5). L'enveloppe virale fusionne ensuite avec la membrane de l'endosome ce qui aboutit à la libération de la nucléocapside virale dans le cytoplasme. Un deuxième mécanisme de pénétration des virus enveloppés est observé chez les paramyxovirus (par exemple le virus Sendaï). Dans ce cas, l'enveloppe virale fusionne directement avec la membrane plasmique et la nucléocapside virale est libérée dans le cytoplasme.

L'étape suivante de la multiplication virale est la **décapsidation,** un processus qui aboutit à la désagrégation d'une partie ou de la totalité de la capside virale afin de rendre le génome viral accessible à la machinerie de transcription et de traduction. Dans de nombreux cas, la pénétration et la décapsidation sont le

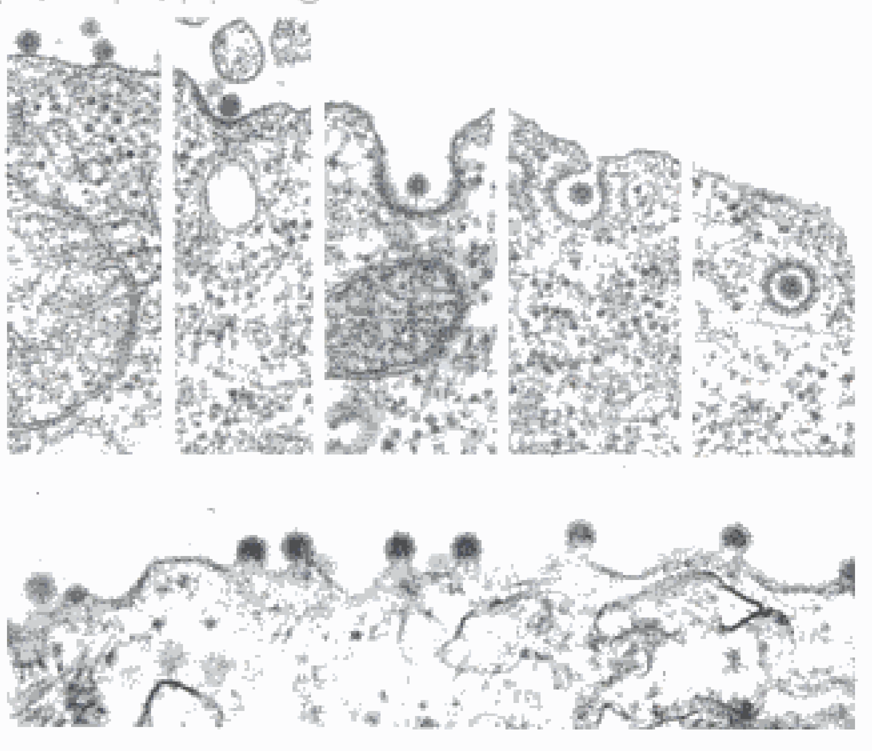


Figure 30.5. Pénétration et libération d'un virus enveloppé (virus de la foret Semliki). Les cinq sections du haut représentent les étapes d'adhérences du virus aux vésicules de clathrine et l'invagination progressive de la membrane entrainant le virus à l'intérieur d'un endosome tapissé de clathrine. La section du bas montre le relarguage du virus à partir de la membrane.

résultat d'un même processus. Au passage de la membrane plasmique, certains virus subissent une altération de la structure de la capside correspondant à une perte d'une protéine interne. Les modifications de structure associées à la perte de cette protéine, facilitent le passage du génome viral dans le cytoplasme.

Les virus non enveloppés induisent la fusion des lysosomes avec l'endosome et leur capside est détruite par les enzymes lysosomiaux. Dans le cas de certains réovirus, les protéases de l'endosome dégradent séquentiellement les protéines externes de la capside qui se transforme alors en sous particule virale. Lors de cette transformation les transcriptases virales sont activées. La décapsidation des poxvirus comme le virus de la vaccine s'effectue en deux étapes: la dégradation du manteau protéique externe par les enzymes lysosomiaux est suivie d'une dégradation de la nucéocapside restante libérant l'ADN viral.

Les synthèses macromoléculaires

La synthèse de toutes les macromolécules virales nécessite la traduction des ARN messagers viraux (ARNm) en protéines virales. Comment les ARNm sont-ils synthétisés? Les virus qui contiennent de l'ADN double brin peuvent synthétiser les ARNm selon le même principe que les cellules, par l'intermédiaire d'une ARN polymérase ADN dépendante. Cependant les virus à ARN utilisent un mécanisme différent car ils doivent fabriquer de l'ARN à partir d'ARN. Un certain nombre de stratégies a été développé pour synthétiser des ARNm viraux transcrits à partir des génomes viraux et pour la traduction de ces ARNm en protéines (Figure 30.6). Ces stratégies sont décrites en détail dans les chapitres traitant individuellement de chaque groupe viral (Chapitres 31-42).

LES VIRUS À ARN SIMPLE BRIN DE POLARITÉ POSITIVE

La stratégie la plus simple est obtenue lorsque le génome du virus agit directement comme ARNm. Les picornavirus (le poliovirus) et les togavirus (le virus de l'encéphalite équine de l'Est) sont des exemples de virus qui contiennent un ARN simple brin de même polarité qu'un ARNm. Par convention, les génomes de tels virus sont dits de **polarité positive** (+). Après l'entrée dans la

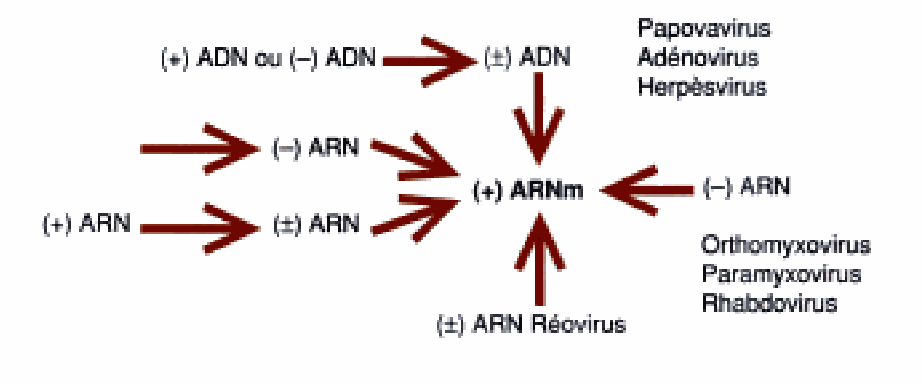


Figure 30.6. Les stratégies virales de base pour produire des ARN messagers.

cellule hôte, l'ARNm est traduit pour produire différentes protéines virales. Dans le cas de certains virus, comme les poliovirus, les ribosomes cellulaires se fixent à l'ARN génomique pour former de grands polyribosomes qui produisent une seule grande protéine. Ce précurseur, par une série de coupures protéolytiques donne naissance aux protéines virales. Cette stratégie aboutit à une synthèse équimolaire de tous les composants viraux.

Comment est synthétisé l'ARN viral chez ces virus ? **Une polymérase codée par le génome viral,** appelée **transcriptase,** synthétise un ARN complémentaire total du brin génomique qui sert de matrice. A son tour, ce brin néosynthétisé d'ARN viral sert de matrice à la synthèse des brins génomiques de polarité +. Les ARN génomiques néosynthétisés servent alors soit d'ARNm soit de génome pour les virions fils.

LES VIRUS À ARN SIMPLE BRIN DE POLARITÉ NEGATIVE

Les virus dont le génome est constitué d'ARN simple brin de polarité négative doivent utiliser une stratégie différente pour produire leur ARNm. Dans ce cas, le génome est répliqué en un brin complémentaire total de polarité positive qui à son tour sert de matrice à la synthèse de nombreuses molécules d'ARN génomique simple brin de polarité négative. Les cellules de mammifères ne possèdent pas d'enzyme qui puisse utiliser l'ARN pour en faire de l'ARN. Les virus qui utilisent cette stratégie doivent donc contenir dans leur virion une ARN transcriptase qui est introduite dans la cellule hôte lors de l'infection.

Certains virus à ARN simple brin de polarité négative (par exemple les virus influenza) présentent des **génomes segmentés** en plusieurs molécules d'ARN. La réplication de l'ARN aboutit à la synthèse d'un ARNm pour chaque protéine virale et non pas à une seule grande molécule d'ARN polycistronique. Chaque ARNm peut ainsi être régulé de façon indépendante permettant la synthèse de différentes quantités de chaque protéine virale. D'autres virus présentent un mode d'utilisation de leur information génétique particulièrement économe. Une même région d'ARN génomique peut présenter plusieures phases ouvertes de lecture, chacune d'entre elles étant transcrites en ARNm puis traduites en protéines distinctes.

LES VIRUS À ARN DOUBLE BRIN

L'information contenue dans l'ARN double brin, comme chez les virus à ADN, doit tout d'abord être copiée en un brin de polarité positive qui jouera le rôle d'un ARNm. En effet, à cause de sa structure en double brin, l'ARN viral ne peut agir directement en tant qu'ARNm (même s'il contient un brin +). Les virus qui présentent des génomes à ARN double brin, comme les réovirus, contiennent une ARN transcriptase codée par leur génome capable de transcrire des ARN simple brin de polarité positive à partir du brin génomique de polarité négative. Les génomes à ARN double brin sont toujours segmentés, chacun des segments ne donnant naissance qu'à un seul ARNm.

LES VIRUS À ARN QUI PRÉSENTENT UN INTERMÉDIAIRE À ADN LORS DE LEUR RÉPLICATION

Les rétrovirus (comme le VIH) contiennent un ARN simple brin de polarité positive mais présentent une stratégie de réplication unique utilisant un intermédiaire ADN. L'ARN viral simple brin de polarité + sert de matrice à l'ADN polymérase ARN dépendante (la transcriptase inverse). L'ADN peut ensuite s'intégrer dans l'ADN chromosomique de la cellule hôte où il peut résider très longtemps. A cet égard les rétrovirus intégrés ressemblent aux prophages des bactériophages lysogéniques. La transcription de l'ADN viral intégré est effectuée par les ARN polymérases de la cellule hôte comme pour l'ADN chromosomique.

LES VIRUS À ADN

En général, la stratégie utilisée par les virus à ADN pour la synthèse d'ARN est la même que celle des cellules eucaryotes. Chez les papovavirus (par exemple les virus de verrues), les adénovirus, et les herpèsvirus, la transcription de l'ADN viral en ARNm s'effectue dans le noyau de la cellule hôte et utilise les enzymes de la cellule hôte. Dans le cas des papovavirus, (par exemple le virus oncogène de singe appelé SV40), les premières protéines produites après l'infection sont les **antigènes T (antigènes tumoraux)** aussi appelés **protéines précoces.** Certains de ces antigènes T facilitent la réplication de l'ADN en se fixant sur des sites d'initiation de la réplication de l'ADN. Ensuite les ARNm codant pour les protéines de capside (**protéines tardives**) sont transcrits. Chez le virus SV40, les ARNm précoces sont tous produits à partir d'un des deux brins d'ADN dénommé le brin **E** pour **Early** (précoce en anglais). Les ARNm tardifs proviennent du brin du brin **L** pour **Late** (en anglais). Les adénovirus possèdent aussi des gènes précoces et des gènes tardifs mais ils se situent indifféremment le long des deux brins d'ADN viral.

Chaque ARNm codant pour les protéines précoces et tardives correspond à des séquences de l'ADN viral (exons) séparées par des séquences intermédiaires appelées **introns.** Les produits de la transcription sont au départ des répliques exactes des séquences de l'ADN. Ces molécules d'ARNm immatures sont ensuites largement coupées et épicées, pour aboutir à la suppression des introns. Dans de nombreux cas, les ARNm sont synthétisés à partir de régions génomiques chevauchantes. Ces chevauchements réduisent la taille du génome nécessaire à la synthèse des nombreuses protéines virales et sont donc aussi un exemple d'économie génétique chez les virus.

Les poxvirus sont les virus animaux qui présentent le cycle de réplication le plus complexe (voir chapitre 42 pour plus de détails). Toutes les étapes initiales de la transcription et de la traduction se déroulent dans le cytoplasme de la cellule hôte. Ainsi ces virus ne peuvent pas utiliser les ARN polymérases de l'hôte qui sont localisées dans le noyau. En conséquence, les poxvirus possèdent leur propre ARN polymérase ADN dépendante pour initier la transcription. Une des protéines précoces codées par le virus entraine la deuxième étape de décapsidation nécessaire pour rendre l'ADN viral totalement accessible à la transcription et à la réplication. La réplication, la transcription et plus tard l'assemblage viral s'effectuent dans des «usines» initiées par le virus dans le cytoplasme de la cellule. Les protéines précoces comprennent un certain nombre d'enzymes (par exemple une ADN polymérase et une thymidine kinase), et quelques protéines structurales. Au cours de l'évolution de l'infection, la réplication de l'ADN débute, la synthèse des protéines précoces non structurales cesse et la synthèse des protéines tardives se produit. De nombreuses protéines tardives sont des protéines structurales mais certaines d'entre elles sont des enzymes et des protéines qui jouent un rôle dans l'assemblage viral.

Assemblage des virions fils et libération hors de la cellule

Une fois la réplication du génome viral et la synthèse des protéines virales effectuées, les virions peuvent s'assembler et être libérés hors de la cellule. L'assemblage des virus non enveloppés ainsi que celui de la nucléocapside des virus enveloppés se produit par l'auto-assemblage des capsomères viraux. L'acide nucléique pénètre ensuite la capside ainsi formée (Fig. 30.7).

Dans la plupart des cas, les virions non enveloppés sont libérés lors de la lyse cellulaire. L'inhibition de la synthèse des macromolécules et lipides de la cellule hôte, la désorganisation du cytosquelette cellulaire et l'altération de la structure de la membrane cellulaire participent à la destruction cellulaire. La destruction de la membrane résulte d'une perméabilité accrue et de la libération d'enzymes protéolytiques à partir des lysosomes. L'incapacité de la cellule à fournir des substrats riches en énergie inactive le fonctionnement des pompes échangeuses d'ions et perturbe le transport des nutriments et des déchets au niveau de la membrane.

Les virus enveloppés sont généralement relargués par bourgeonnement au travers de la membrane cellulaire. Ce processus peut parfois être létal pour la cellule. Dans tous les cas, certaines protéines virales s'insèrent dans la membrane de la cellule hôte et déplacent certains composants protéiques normaux entrainant des modifications de la membrane. Les capsides virales s'accolent ensuite à des protéines de matrice virale présentes en lisière du cytoplasme au niveau de ces

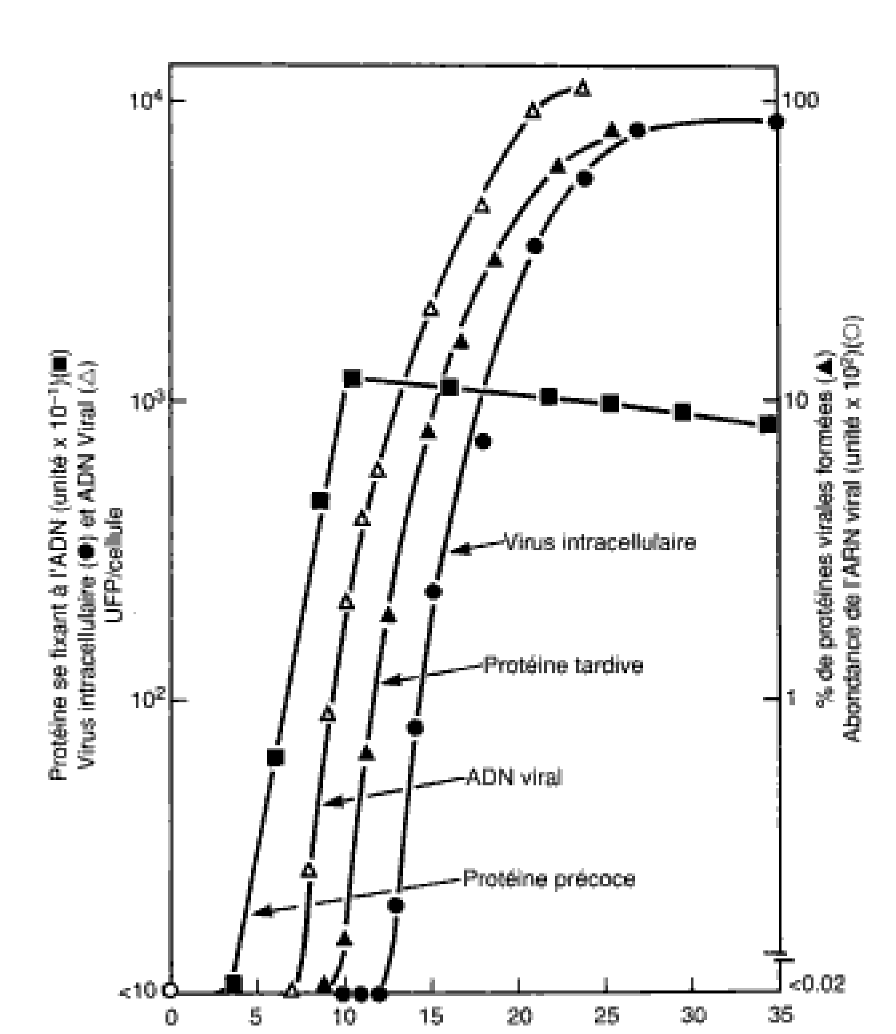


Figure 30.7. La multiplication des adénovirus en culture cellulaire.

sites membranaires modifiés (Fig. 30.3). Dans le cas des plus petits virus enveloppés, les togavirus, les capsides se fixent directement aux domaines intracytoplasmiques des protéines virales insérées dans la membrane de la cellule hôte plutôt qu'à des protéines de matrice.

Virus défectifs, viroïdes et prions

Certains virus ne peuvent se multiplier de façon autonome et pourtant ils sont à l'origine de certaines pathologies. Ces virus défectifs (par exemple le virus de l'hépatite D, initialement dénommé agent delta) ne se multiplient que si il y a coinfection avec un virus «auxilliaire». L'infection par le virus D est strictement dépendante de la co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB). La co-infection VHB et virus D entraine fréquemment l'apparition d'une hépatite fulminante certainement due à une multiplication plus importante du VHB. A l'inverse, la co-infection parvovirus humain défectif et adénovirus auxilliaire n'entraine pas de modification de la pathologie due à l'adénovirus seul. Les virus défectifs ne peuvent être détectés qu'au travers de la présence de leurs antigènes ou de leur acides nucléiques ou par leur isolement en présence du virus auxilliaire.

Ces dernières années ont vu la mise en évidence de nouvelles classes d'agents infectieux, les **viroïdes** et les **prions**. Ce sont les plus petits agents infectieux connus. Les viroïdes sont à l'origine de maladies chez les plantes et sont composés de molécules nues d'ARN simple brin ou circulaire clos de façon covalente, de moins de 300-400 nucléotides de longueur. En dépit de leur petite taille, les viroïdes se répliquent sans l'aide d'autres virus. Leur mode de réplication et l'origine de la pathologie restent inconnus.

Les prions diffèrent des autres virus et des viroïdes car ils sont composés de protéines et non pas d'acide nucléique. Les protéines de prions sont théoriquement des protéines naturelles de l'hôte codées par les gènes cellulaires. Les maladies neurodégénératives, comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob et le Kuru, sont causées par des prions. Ces maladies de découverte récente ainsi que l'étude des maladies dites à virus lents (Chapitre 33) doivent nous inciter à beaucoup d'humilité et d'ouverture d'esprit.

PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES VIRALES

Les signes et les symptômes de la maladie résultent d'une série d'interactions entre le virus et son hôte. Lorsque le virus rencontre un hôte potentiel, il doit pouvoir pénétrer un type cellulaire, s'y multiplier dans une première étape puis se disséminer dans l'organisme pour atteindre le tissu cible. Quand le virus atteint l'organe cible, il l'infecte et se multiplie dans une population cellulaire sensible.

Quand une cellule est infectée par un virus, trois types d'infections peuvent se produire (Fig. 30.8).

1. Dans le type **d'infection lytique**, le virus subit de nombreux cycles de réplication. Ceci entraine la mort de la cellule hôte qui a en quelque sorte servi «d'usine de production» de virus. Le nombre de particules virales ainsi produites par cellule varie selon les virus de quelques particules à plusieurs milliers. Le poliovirus et les virus influenza entrainent des infections de type lytique.
2. A l'opposé, on distingue **l'infection latente**, qui ne débouche pas sur la production immédiate de particules virales. Les infections latentes sont en général dues à des virus à ADN ou à des rétrovirus. Elles sont dues à la propriétés de persistence de l'ADN soit sous forme extrachromosomique (par exemple chez certains herpèsvirus) soit sous forme intégrée dans le génome

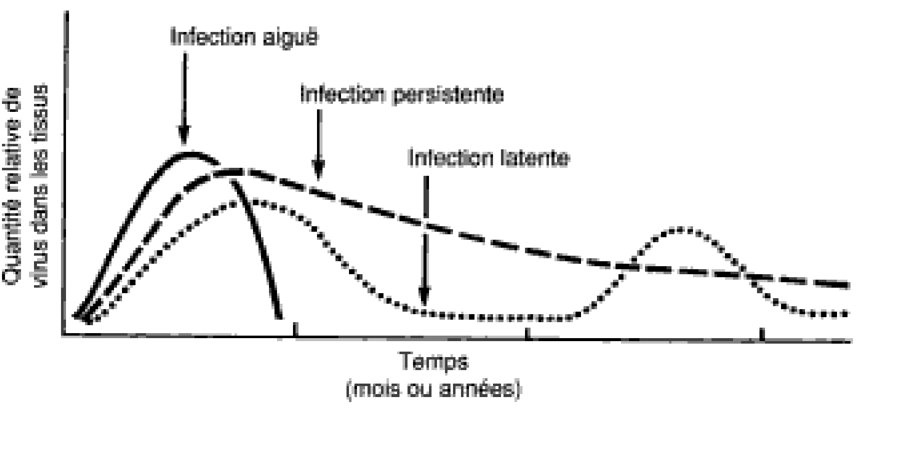


Figure 30.8. Les trois types d'infection virale.

de la cellule hôte (par exemple chez les rétrovirus). Durant la multiplication cellulaire, le génome du virus est répliqué avec les chromosomes de la cellule hôte. L'infection causée par le virus herpès simplex de type 1 est un exemple d'infection latente. La **réactivation** du virus produit les lésions vésiculeuses ou bulleuses. Dans le cas des rétrovirus, l'infection latente peut entrainer la **transformation** de la cellule vers un état cancéreux.

3. **L'infection persistante** diffère de l'infection lytique et de l'infection latente. Les particules virales continuent d'être libérées après la fin de la période d'infection aiguë. Elle est caractérisée par une libération lente des particules virales sans atteinte de la cellule hôte. Ce type d'infection est généralement associé aux virus à ARN. La quantité de particules virales produites est habituellement plus faible que dans les infections lytiques et les virus sont souvent modifiés (mutés) par rapport aux virus originaux. Les infections persistantes sont souvent associées à un déficit de l'immunité de l'hôte qui est trop faible pour éliminer le virus de l'organisme. Les infections persistantes n'entrainent souvent que peu de manifestations cliniques. Cependant le virus de l'hépatite B, qui entraine une infection persistante du foie, peut provoquer une hépatite chronique et même un cancer du foie.

Voies de contamination

La transmission d'un virus d'un individu atteint à un individu sensible peut s'opérer de différentes manières. La transmission interhumaine s'effectue à partir d'un individu en phase aiguë d'infection, à partir d'un porteur chronique, ou de la mère à l'enfant. La transmission peut être directe par contact tel que le contact sexuel (par exemple dans le cas du VIH) ou médiée par l'environnement. L'environnement peut jouer un rôle lors de contamination orofécale (par exemple dans le cas des diarrhées à rotavirus), par le biais d'aérosols (par exemple dans le cas de la varicelle), ou par inoculation directe au travers de seringues infectées ou de produits sanguins (par exemple dans le cas de l'hépatite B). La transmission de l'animal à l'homme se produit généralement au travers de la morsure par l'animal malade (par exemple dans le cas de la rage) ou par la piqûre de l'insecte vecteur (comme dans le cas des encéphalites virales).

VOIE AÉRIENNE

L'infection respiratoire s'effectue au travers d'aérosols, de secrétions nasales ou de salive. La production d'aérosols s'effectue lors de la toux ou des éternuements. Un éternuement peut générer jusqu'à 2 millions de particules d'aérosols et une toux jusqu'à 90000. Le devenir de ces particules dépend à la fois des conditions environnementales (par exemple l'humidité, le vent) et de la taille des

particules. Les petites particules restent dans l'air plus longtemps et peuvent échapper à l'action filtrante du nez qui ne piège que les particules de plus de 6 µm de diamètre. Le nombre de particules virales présentes dans un aérosol varie aussi en fonction des souches d'un même virus. Les aérosols ne constituent pas le seul mode de contamination aérienne. Le virus Eptein-Barr (EBV) est transmis par la salive lors des baisers. La transmission des rhinovirus qui entrainent le rhume s'effectue, de façon surprenante, non pas par des aérosols mais par les mains aux yeux au nez ou à la bouche. Ce cycle peut être interrompu par le lavage des mains.

La pénétration du virus par voie respiratoire impose au virus de franchir plusieurs lignes de défense de l'hôte. Dans les poumons, les IgA secrétoires, les cellules tueuses naturelles (cellules NK) et les macrophages participent aux défenses immunologiques. Des inhibiteurs non spécifiques des glycoprotéines virales sont aussi présents dans le mucus trachéobronchique. Enfin les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire déplacent continuellement le mucus des voies respiratoires basses.

VOIE DIGESTIVE

La transmission par voie digestive se produit lorsque les virus sont libérés dans les selles et contaminent l'eau ou les aliments qui sont ensuite ingérés par un individu sensible. On parle aussi de transmission orofécale. Les mains sales (contaminées par des selles) résultant d'un faible niveau d'hygiène sont aussi un mode de diffusion des virus entériques. L'incidence élevée des infections à virus entériques dans les centres de soin de jour pour enfants et dans les centres d'accueil pour handicapés mentaux reflète la difficulté de maintenir une hygiène correcte dans ces lieux.

La transmission par voie digestive impose aux virus de supporter les conditions particulière de l'environnement gastro-intestinal. L'environnement acide de l'estomac inactive les virus sensibles au pH acide tels que les rhinovirus par exemple. Les sels biliaires présents dans la lumière de l'intestin grèle peuvent détruire l'enveloppe lipidique de nombreux virus. Ceci explique que l'entrée par voie digestive est limitée presque exclusivement aux seuls virus non enveloppés. Les enzymes protéolytiques et les IgA secrétoires contribuent aussi aux défenses antivirales de l'hôte dans le tractus gastrointestinal. Certaines capsides virales résistantes aux protéases permettent à certains virus d'échapper à la digestion dans l'intestin.

Le passage au travers de la muqueuse de l'intestin est assuré pour certains virus par des cellules recouvrant les plaques de Peyer et connues sous le nom de **cellules M.** Ces cellules et peut-être leurs analogues situées dans le tissu lymphoïde bronchique semblent faciliter le transport de certains virus et parmi ceux-ci les réovirus et probablement les entérovirus dans le petit intestin.

VOIE CUTANÉE

La couche cornée de la peau assure une protection physique et biologique contre l'entrée des virus. Certains virus franchissent cette barrière par inoculation directe due à des morsures animales, des piqûres d'insecte ou des objets comme les aiguilles.

Le cycle des virus qui entrainent des maladies dont le vecteur est un animal ou un insecte infecté est souvent complexe. Dans la dengue, il existe un cycle continu entre l'homme et les moustiques infectés. Le virus de la dengue se multiplie dans l'intestin du moustique, se distribue dans les glandes salivaires et sont injectés à l'homme durant le repas sanguin du moustique. L'individu infecté présente un titre viral dans le sang (**virémie**) très élevé. Un moustique non infecté peut donc se contaminer durant la piqûre d'un humain contaminé. Dans d'autres arboviroses, l'homme est un cul-de-sac épidémiologique car le niveau de virémie

est insuffisant pour transmettre l'infection à un nouveau groupe d'insectes vecteurs. C'est le cas chez certains togavirus comme les virus des encéphalites équines. Les réservoirs animaux naturels de ces virus transmis par les arthropodes (arbovirus pour arthropode-borne virus en anglais) sont constitués de petits oiseaux et mammifères. Les chevaux, comme les humains, sont habituellement des culs-de-sac épidémiologiques. En ce qui concerne l'encéphalite équine vénézuélienne, le cheval peut néanmoins constituer un réservoir de virus.

Certaines arboviroses ne nécessitent pas d'hôte intermédiaire vertébré présentant une virémie. Le virus se transmet par voie transovarienne à la descendance des moustiques ou des tiques infectés ou par voie sexuelle entre les moustiques males et femelles. La transmission transovarienne assure la pérennité des virus des arthropodes durant les mois d'hiver.

Les inoculations iatrogènes (liées à des pratiques médicales ou hospitalières) permettent parfois une entrée massive de virus. Le virus de l'hépatite B (VHB), le cytomégalovirus (CMV) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peuvent être présents dans des lots de sang contaminés utilisés pour la transfusion. Des transplants de cornée, des instruments utilisés en neurochirurgie, des extraits tissulaires de glandes pituitaires ont été impliqués dans la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'inoculation iatrogène peut aussi être voulue et profitable comme dans le cas des vaccinations parentérales utilisant des virus vivants atténués (par exemple le vaccin contre les oreillons ou le vaccin Sabin contre la polio).

VOIE SEXUELLE

La transmission sexuelle s'effectue au travers de la muqueuse urogénitale ou rectale. C'est la voie principale de contamination pour les herpèsvirus simplex de type 2 (VHS-2), le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'hépatite B et le VIH. Dans la plupart des cas le virus est distribué dans d'autres organes mais dans certains cas, par exemple celui du VHS-2, les lésions sont souvent limitées aux abords du site d'entrée.

LES VIRUS ENDOGÈNE ET EXOGÈNE

La plupart des maladies virales sont dues à l'exposition à un virus **exogène.** Cependant, dans quelques cas la maladie est due à la réactivation d'un virus **endogène** qui était resté latent à l'intérieur de certaines cellules de l'hôte. Le zona provoqué par les herpèsvirus, la leucoencéphalite multifocale due aux papovavirus BK ou JC, l'herpès labial et génital récurrent et certains types d'infection à cytomégalovirus sont quelques exemples d'infections causée par la réactivation d'un virus endogène.

Dans la majorité des cas, la transmission des virus s'effectue entre les membres d'une même population sensible **(transmission horizontale).** On parle de **transmission verticale** lorsque l'infection se transmet de la mère au foetus *in utero* par des virus présents dans les cellules germinales, des virus infectant le placenta ou des virus présents au niveau de la filière pelvienne. Le virus de la rubéole, le cytomégalovirus, les virus herpès simplex, le virus de la varicelle et du zona, le virus de l'hépatite B se transmettent de cette façon.

Multiplication et diffusion

Chez certains virus, la pénétration, la réplication primaire et le tropisme cellulaire ne visent qu'un seul site anatomique. Les infections respiratoires hautes et basses dues aux rhinovirus, ortho- et paramyxovirus, les entérites causées par les rotavirus, les lésions dermatologiques engendrées par les papillomavirus (verrues) sont des exemples d'infections limitées. Dans d'autres cas, le virus entre en un site et doit se répliquer ensuite en un site distant, comme le système

nerveux central (SNC), avant de provoquer la maladie. Il est alors important de distinguer le site d'infection primaire proche du site d'entrée et le site de multiplication secondaire au niveau de l'organe ou du tissu cible éventuel (Fig. 30.9). Les entérovirus pénètrent dans l'organisme au niveau du tractus gastro-intestinal et atteignent le SNC où ils engendrent une méningite, une encéphalite et/ou une poliomyélite. Le virus de la rougeole et celui de la varicelle pénètrent par voie respiratoire, se diffusent et produisent une atteinte cutanée (exanthème) et souvent une atteinte généralisée des organes. Les voies nerveuse, hématogène et lymphatique sont utilisées par les virus lors de la diffusion vers les tissus cibles.

La réplication virale est souvent importante avant que les symptômes n'apparaissent. Cette **période d'incubation** est très variable: quelques jours (grippe), quelques semaines (rougeole, varicelle), quelques mois (rage, hépatite), ou quelques années (virus lents). L'infection virale ne débouche pas toujours sur une expression clinique. Le pourcentage d'individus infectés qui exprime cliniquement la maladie va de 100% (rage, rougeole) à 0% (BK, papovavirus JC). Dans de nombreux cas, l'expression symptomatique est plus rare chez les enfants que chez les adultes (mononucléose à EBV, poliomyélite paralytique, hépatite A).

DIFFUSION PAR VOIE NERVEUSE

Le virus rabique, le virus herpès simplex, le virus de la varicelle et du zona et l'agent du scrapie du mouton utilisent la voie nerveuse. Le virus herpès simplex pénètre dans les nerfs par l'intermédiaire de récepteurs localisés principalement au niveau des liaisons synaptiques. Le virus de la rage s'accumule au niveau des jonctions neuromusculaires (JNM) et utiliserait le récepteur à l'acétylcholine (RACh) ou une structure similaire pour pénétrer dans les axones des neurones moteurs. Le virus rabique infecte aussi les cellules musculaires et chemine au travers des nerfs sensitifs et moteurs jusqu'à la moelle épinière.

La cinétique de transport dans les neurones du virus de la rage, du virus herpès simplex et du poliovirus indique qu'ils utilisent des mécanismes impliqués dans le transport axonal rapide. L'agent de la scrapie semble cheminer plus lentement et pourrait constituer un exemple d'utilisation de transport axonal lent. L'infection des cellules de Schwann constitue aussi un autre mode de pénétration du SNC. La

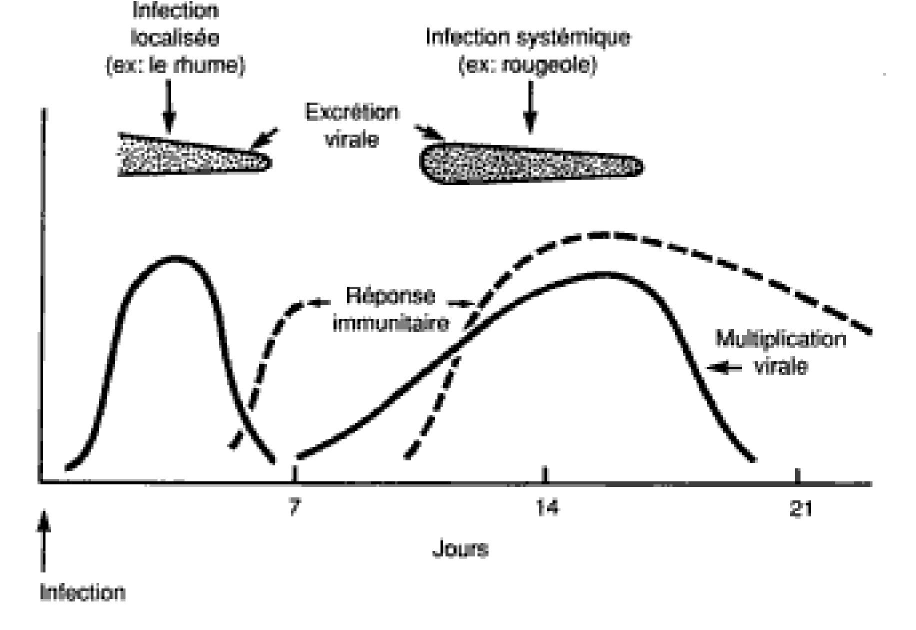


Figure 30.9. Infections virales systémique et localisée.

diffusion par voie nerveuse est impliquée non seulement pour l'atteinte du SNC mais aussi pour la diffusion à l'intérieur du SNC et aussi pour la redistribution du SNC vers les tissus périphériques (comme dans les infections herpétiques).

La voie olfactive représente une catégorie particulière de diffusion nerveuse. Les terminaisons des cellules olfactives sont les seules parties du système nerveux à être directement en contact avec l'environnement. On peut obtenir une infection expérimentale du SNC par voie olfactive en administrant le virus de la rage, le virus herpès simplex, le poliovirus et certains togavirus par voie intranasale ou sous forme d'aérosols. Cette voie d'infection peut être observée chez l'homme comme dans le cas de la rage ou d'autres virus présents à des titres élevés dans des aérosols. Ceci a pu être observé dans les grottes occupées par un nombre élevé de chauves-souris enragées ou en cas de contamination accidentelle au laboratoire. La voie olfactive de diffusion vers le SNC explique la localisation du virus herpès simplex dans le cortex frontal et temporal médian dans les cas d'encéphalite herpétique.

DIFFUSION HÉMATOGÈNE

La diffusion par voie hématogène est un mécanisme important pour de nombreux virus. Une période de réplication primaire précède habituellement la virémie initiale. Elle peut être asymptomatique ou provoquer les signes prodromaux. Dans le cas des virus entéritiques, la réplication primaire s'effectue dans les plaques de Peyer et le tissu lymphoïde périamygdalien. Chez les virus respiratoires, la réplication primaire s'effectue dans les cellules épithéliales ou alvéolaires; chez de nombreux entérovirus et togavirus, elle a lieu dans les cellules musculaires. Dans certains cas, le virus chemine par voie lymphatique du site de multiplication primaire vers les noeuds lymphatiques régionaux avant d'entrer dans la circulation sanguine. La virémie primaire permet souvent la dissémination du virus dans des tissus tels que ceux de la rate et du foie où, une multiplication continue du virus dans les cellules parenchymateuses entrainera une virémie secondaire plus importante. La réplication dans les cellules endothéliales peut prolonger la virémie lors de certaines infections par les togavirus. Une amplification secondaire prolongée du virus est nécessaire pour supplanter la destruction des virus par le système réticuloendothélial.

Les particules virales peuvent se disséminer par voie sanguine sous forme libre ou en association avec des éléments cellulaires. Le virus de l'hépatite B, les picornavirus et les togavirus circulent à l'état libre dans le plasma; le virus de la fièvre à tique du Colorado et le virus de la fièvre de la vallée du Rift sont associées aux hématies; le virus Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le virus de la rubéole et le virus de l'immunodéficience humaine sont liées aux lymphocytes ou monocytes.

VOIE DE DISSÉMINATION MULTIPLE

Dans certains cas, les virus utilisent différentes voies de dissémination au cours de leur cycle biologique. Le virus de la varicelle et du zona contamine la peau par voie hématogène pour produire la varicelle. Ensuite il se dissémine de façon centripète le long des nerfs de la peau vers les neurones du ganglion de la racine dorsale ou il subsiste à l'état latent. Lors de la réactivation, le virus se dissémine de façon centrifuge le long des nerfs sensitifs vers la peau où il produit le zona. La dissémination répétée par voie nerveuse du virus herpès simplex est responsable des infections génitales et orales récurrentes dues à ce virus. Le poliovirus représente un exemple de virus capable de dissémination par les voies hématogènes et nerveuses. La voie hématogène est généralement considérée comme la voie primaire d'atteinte du SNC, bien que ce virus puisse aussi se disséminer dans le SNC au travers du système nerveux autonome de l'intestin. Le transport axonal pourrait également jouer un rôle dans la diffusion du poliovirus à l'intérieur du SNC.

FACTEURS LIÉS À L'HÔTE DANS LES MÉCANISMES DE LA PATHOGÉNIE

Un grand nombre de mécanismes de défense de l'hôte, constitutifs ou induits, sont impliqués dans les infections virales. L'âge et le capital génétique de l'hôte sont déterminants pour l'issue de certaines infections virales. Les nouveau-nés, par exemple, sont particulièrement sensibles et peuvent faire des infections graves, disséminées, à virus herpès simplex. Au contraire, beaucoup de maladies parmi les maladies exanthémateuses, les infections à poliovirus et à virus Epstein-Barr, sont plus sévères chez les sujets âgés. Chez la souris, il existe des gènes spécifiques qui jouent un rôle dans la détermination de la sensibilité à certaines infections virales, par leur action sur le système immun, par exemple, sur la production d'interféron ou sur les récepteurs viraux. Un statut nutritionnel déficient de l'hôte peut augmenter la sensibilité aux infections (rougeole, par exemple), peut-être par dépression de l'immunité à médiation cellulaire. Cela peut expliquer la mortalité importante liée à la rougeole dans certains pays en voie de développement. L'hôte peut aussi influencer la survenue d'infections virales par d'autres moyens encore inexpliqués. Le stress, par exemple, peut déclencher l'apparition de boutons de fièvre récurrents (herpès labial). Un gros effort physique peut avoir un effet néfaste sur l'évolution de la poliomyélite.

Le mécanisme de défense induit, dirigé contre les infections virales, le plus important, est en général l'immunité à médiation cellulaire. Les patients qui ont un déficit de l'immunité cellulaire, mais une capacité normale à synthétiser des anticorps se remettent difficilement des infections virales. Au contraire, les patients qui ont un déficit en anticorps mais qui ont une immunité à médiation cellulaire normale ne font, généralement, pas plus d'infections virales. La phagocytose par les polynucléaires neutrophiles ne joue pas un rôle aussi important dans les infections virales que dans les infections bactériennes. Les macrophages, en revanche, sont souvent impliqués dans la maîtrise aussi bien que dans la diffusion des virus à travers l'organisme.

Réponse en anticorps

La plupart des virus sont de bons antigènes pour stimuler la réponse immune car ils contiennent un grand nombre de protéines étrangères, chacune d'entre elles pouvant présenter de multiples sites antigéniques. De plus, bien que le nombre d'antigènes viraux puisse être très faible au départ, il s'amplifie au cours de la réplication virale. Cependant, les anticorps ne jouent pas habituellement un rôle primordial dans la guérison des infections virales aiguës, mais ils sont très importants pour éviter les réinfections. Dans certains cas, les anticorps eux-mêmes peuvent être impliqués dans la pathogénicité de la maladie (comme dans la dengue).

L'immunogénicité des virus dépend de la nature du virus lui-même et d'un ensemble de facteurs liés à l'hôte. Les prions, qui sont responsables de maladies neurologiques dégénératives comme le kuru ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ne semblent pas induire de réponse immune détectable chez l'hôte, probablement du fait qu'ils se localisent au niveau des nerfs. La voie d'inoculation des infections virales peut aussi jouer un rôle dans l'immunité. Dans les infections grippales expérimentales, l'inoculation intra-veineuse est plus immunogène que l'inoculation intra-péritonéale qui, elle-même, est plus immunogène que la voie sous-cutanée.

Les anticorps qui protègent l'hôte en détruisant l'infectivité du virus sont appelés **anticorps neutralisants**. Ces anticorps sont généralement dirigés contre des épitopes présents sur des protéines virales localisées à la surface de la particule virale. La liaison des anticorps neutralisants au virus est le plus souvent réversible. L'infectivité virale peut être réduite du fait que les anticorps neutralisants inhibent différentes étapes du cycle de réplication comme l'attachement, la pénétration, ou la décapsidation des virus. En outre, ces anticorps peuvent entraîner une agrégation des virions, accélérer la dégradation virale à l'intérieur

des vésicules, ou stimuler l'opsonisation puis la phagocytose. Dans le cas des poliovirus, l'attachement des anticorps neutralisants semble induire un réarrangement conformationnel de la capside externe du virus, ce qui bloque la décapsidation du virus mais pas son attachement.

Le complément

Les virus peuvent déclencher l'activation de la voie alterne et de la voie classique du complément, en l'absence de réponse anticorps. Les facteurs activés du complément (ex: C3b) peuvent se comporter comme des opsonines pour augmenter la phagocytose des virus (Chapitre 6). L'activation de la voie alterne du complément, associée à l'action des anticorps, peut provoquer la lyse des virus enveloppés ou des cellules infectées par les virus. Bien que le système du complément joue un rôle dans la protection contre les infections virales chez l'animal, les déficits du complément chez l'homme ne sont pas obligatoirement associés à une augmentation de fréquence ou de gravité des infections virales. Ainsi, ce système ne semble pas jouer un rôle aussi important dans les infections virales que dans les infections bactériennes.

L'immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire est habituellement un facteur majeur dans la guérison des infections virales mais aussi dans leur pathogénicité. Les virus étant des organismes intra-cellulaires, les cellules infectées sont sensibles à l'action des lymphocytes qui reconnaissent les antigènes viraux situés à leur surface (Chapitre 6). Les cellules infectées par les virus peuvent être lysées par plusieurs sortes de cellules lymphoïdes, à la fois par une voie indépendante et par une voie dépendante des anticorps.

La cytotoxicité indépendante des anticorps, médiée par les cellules « **natural killer » (NK)** fournit l'un des moyens de défense de l'hôte les plus précoces contre les infections virales (pic d'activité à 2-3 jours) et précède l'apparition des anticorps (7jours), des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et l'hypersensibilité de type retardée. Les cellules NK sont de grands lymphocytes granuleux qui se lient aux cellules infectées et secrètent alors des molécules cytotoxiques contenues dans des vésicules granuleuses azurophiles (Chapitre 6). Ces cellules ne représentent pas un mécanisme de défense spécifique induit par les virus, bien qu'elles soient activées de façon non spécifique par des interférons (voir ci-dessous).

Les anticorps participent à la lyse des cellules infectées par l'intermédiaire de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity : **ADCC,** Chapitre 7). Dans les réactions de type ADCC, les anticorps spécifiques des virus liés aux antigènes situés à la surface des cellules infectées, interagissent avec les récepteurs du groupement Fc des IgG, localisés à la surface des cellules lymphocytaires, les cellules NK. La liaison des IgG au récepteur Fc active les cellules NK et entraîne la destruction des cellules cibles. Les macrophages, les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles ont également des récepteurs Fc et peuvent aussi participer à l'ADCC.

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) constituent un mécanisme de défense induit par le virus, spécifique car ils doivent être activés par un antigène présenté par les macrophages ou par d'autres cellules présentatrices de l'antigène. La lyse des cellules infectées médiée par les CTL est restreinte essentiellement aux antigènes d'histocompatibilité de classe I, même si des exemples de CTL restreints aux antigènes de classe II ont été décrits (Chapitre 7). Contrairement aux anticorps neutralisants qui reconnaissent les épitopes des protéines de surface du virus intact, les CTL reconnaissent des fragments de protéines provenant à la fois de la surface du virus et des protéines internes. Les voies par lesquelles ces peptides sont préparés, apparaissent à la surface des cellules infectées et interagissent avec les antigènes du CMH, sont l'objet de recherches actives.

Pathologie immune induite par les virus

Des lésions d'origine immunologique peuvent survenir à la suite d'une lyse cellulaire déclenchée par un ou plusieurs mécanismes décrits ci-dessus. Cette pathologie est observée par exemple chez les enfants immunisés avec un vaccin anti-rougeoleux inactivé et qui font une rougeole sévère quand ils sont ensuite infectés par le même virus. Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire est illustré chez les souris infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire. Lorsque ce virus est inoculé dans le cerveau, les souris normales meurent dans la semaine qui suit. Les souris dont l'immunité à médiation cellulaire a été supprimée par irradiation, survivent alors que la multiplication virale n'est pas modifiée.

Une pathologie immune induite par les virus peut aussi provenir de la production d'anticorps. Les virus peuvent se combiner avec des anticorps spécifiques pour former des complexes immuns circulants et provoquer différentes lésions. Les complexes immuns sont capturés au niveau de sites divers comme la peau, le rein, le plexus choroïde, et la paroi des vaisseaux. L'accumulation de complexes immuns provoque des lésions tissulaires résultant de l'attraction et de l'activation de médiateurs de l'inflammation. Par ailleurs, la stimulation des lymphocytes B par le virus peut induire la synthèse d'anticorps dirigés contre des structures normales de l'hôte ayant des similitudes antigéniques avec des structures du virus (**mimétisme moléculaire**)

Interférons

A côté des mécanismes de défense humoraux ou cellulaires habituels, les infections virales déclenchent un mécanisme de défense induit, les **interférons**. Il s'agit de protéines codées par les cellules de l'hôte, dont la synthèse est induite par divers facteurs, entre autres les virus. Les interférons inhibent la réplication virale indirectement en induisant la synthèse de protéines cellulaires qui diminuent la réplication virale. La découverte et les applications pratiques des interférons sont discutées dans le chapitre intitulé *Stratégies antivirales* (Chapitre 43).

Il y a trois types principaux d'interférons (Tableau 43.2): les interférons α, β, γ. Les leucocytes produisent plus d'une douzaine d'interférons α (« leucocytaires ») qui partagent plus de 70% d'homologie. L'interféron β (« fibroblastique ») est produit par les fibroblastes et les cellules épithéliales et possède 30% d'homologie avec les interférons α. L'interféron immun ou interféron γ est habituellement induit par l'activation des cellules T par des antigènes spécifiques, mais il peut être induit par d'autres composés, y compris les endotoxines bactériennes.

Les interférons sont induits à la fois par les virus vivants et les virus inactivés, par l'ARN double-brin, et par un certain nombre d'autres composés. La quantité d'interféron produite varie selon les virus. Tous les interférons agissent à des concentrations extrêmement faibles et sont en général plus actifs sur les cellules des espèces dans lesquelles ils sont induits (« spécifiques d'espèces »), probablement du fait des variations existant dans les récepteurs des interférons. La production d'interféron, induite par la présence d'acide nucléique viral dans le cytoplasme de la cellule hôte, semble entraîner une dérépression des gènes cellulaires. Il s'en suit une production rapide d'ARNm et une synthèse d'interféron.

De l'interféron nouvellement synthétisé est libéré dans les liquides extracellulaires et se lie alors à un récepteur spécifique au niveau de cellules adjacentes. En conséquence, l'interféron tend à agir localement plutôt que de façon systémique. La liaison de l'interféron à un récepteur provoque toute une série complexe d'évènements. Une protéine kinase est synthétisée, qui phosphoryle un facteur d'initiation de la synthèse protéique. Sous forme phosphorylée, ce

facteur ne peut participer à la formation du complexe d'initiation de la synthèse protéique, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse protéique virale. Par ailleurs, une 2,5-oligoisoadénylate synthétase produit du 2,5-adénylate qui, en retour, active une endonucléase cellulaire (Rnase L) qui dégrade l'ARNm. Les interférons augmentent aussi l'activité des cellules NK, des CTL, et des cellules impliquées dans l'ADCC. L'importance relative de chacune de ces activités dans l'action anti-virale induite par l'interféron n'est pas établie.

DIAGNOSTIC DES MALADIES VIRALES

Un diagnostic relativement précis de certaines maladies virales, telles que la rougeole, peut être fait uniquement sur des bases cliniques. Dans d'autres cas, tout ce que l'on peut faire cliniquement est d'identifier le groupe de virus responsable de la maladie. Un diagnostic plus précis est souvent nécessaire car certains des antiviraux disponibles ont une activité qui est limitée à certains types de virus uniquement. Un diagnostic définitif nécessite l'isolement du virus chez l'animal ou sur culture tissulaire, l'identification du virus ou encore la détection des antigènes ou des acides nucléiques viraux dans les tissus ou les liquides de l'organisme. Un diagnostic sérologique est également possible. Des prélèvements appropriés doivent être effectués à des phases précises de la maladie. Les prélèvements doivent être transportés rapidement et les informations cliniques nécessaires communiquées au laboratoire.

L'isolement de virus à partir de prélèvements est fait sur culture cellulaire, œufs embryonnés, et animaux tels que des souriceaux nouveau-nés. Les techniques de culture cellulaire comprennent l'utilisation de cultures cellulaires primaires préparées à partir d'organes ou d'animaux fraîchement tués (ex: cellules de rein de singe), l'utilisation de lignées cellulaires humaines diploïdes et de lignées cellulaires continues (hétéroploïdes) comme les cellules HeLa, Hep-2, BHK-21 et véro. Certains virus poussent mieux sur certaines lignées cellulaires. L'inoculation dans la cavité amniotique ou la cavité allantoïque des oeufs de poule embryonnés est utile pour l'isolement du virus influenza. L'inoculation intra-péritonéale et l'inoculation intra-cérébrale chez des souriceaux nouveau-nés peut être nécessaire pour isoler les virus Coxsackie A et peut permettre l'isolement de nombreux arbovirus, virus de la rage, arénavirus et orbivirus. Les souris adultes ou les cochons d'Inde sont utilisés pour isoler le virus de la chorioméningite lymphocytaire (CML).

Une fois que les cultures cellulaires ont été inoculées, les prélèvements sont examinés de manière à mettre en évidence un **effet cytopathogène** (ECP) particulier. Les virus comme le virus herpès simplex et de nombreux entérovirus produisent un ECP précoce, alors que l'ECP dû au cytomégalovirus (CMV), à la rubéole, et à certains adénovirus peut mettre des semaines à apparaître. On recherche sur les cultures cellulaires une lyse cellulaire ou une vacuolisation. L'apparition de *syncytia* suggère la présence d'un virus herpès simplex (VHS), d'un virus respiratoire syncytial, du virus de la rougeole ou du virus des oreillons. Un grossissement des cellules (cytomégalie) est le reflet d'une infection par le VHS, le virus varicelle-zona (VZV) et le CMV.

La coloration immunocytochimique des cultures cellulaires pour la détection des antigènes viraux, avec la fluorescéine ou avec des anticorps spécifiques des virus conjugués à une enzyme, peut aider à détecter et identifier de nombreux virus. Les ortho- et les paramyxovirus (influenza, parainfluenza, rougeole, oreillons) peuvent être détectés par la capacité des cultures cellulaires à adsorber certaines hématies (**hémadsorption**).

L'identification de particules virales ou d'antigènes dans des échantillons tissulaires est une autre méthode importante de diagnostic viral. Le grattage de la peau à la base des vésicules est un moyen d'identifier le VHS ou le VZV. Des

techniques similaires permettent d'identifier des cellules infectées par le CMV dans un culot urinaire ou de détecter des cellules infectées par le virus de la rougeole à partir de prélèvements effectués par grattage de la muqueuse buccale (signe de Koplik). Dans certains cas, l'examen de prélèvements par microscopie électronique a une valeur diagnostique, mais uniquement lorsque les virus sont présents à concentration élevée. Par certaines techniques spéciales des quantités aussi faibles que 10^4 particules virales peuvent être détectées. L'utilisation d'anticorps spécifiques qui vont agglutiner les particules virales dans des préparations de selles, facilite la détection par microscopie électronique des rotavirus, du virus de l'hépatite A, et du virus de Norwalk. L'examen en microscopie électronique d'échantillons de biopsie du cerveau peut permettre de diagnostiquer l'encéphalite à virus herpès simplex et les virus lents.

Une augmentation d'un facteur 4 du titre en anticorps spécifiques d'un virus, entre 2 sérums de patient, l'un prélevé en phase aiguë, l'autre en phase de convalescence (3 à 4 semaines plus tard), confirme habituellement le diagnostic d'infection aiguë. Un prélèvement unique est rarement suffisant pour le diagnostic d'une infection virale. Les tests de laboratoire permettent de mettre en évidence différents types d'anticorps, neutralisants, fixant le complément, et inhibant l'hémagglutination (voir Chapitre 55 pour les détails de ces techniques). La cinétique des anticorps ainsi que la sensibilité et la spécificité des techniques sont très variables selon les techniques.

L'analyse des génomes d'ADN viral par des enzymes de restriction (virus herpès simplex, cytomégalovirus) et les empreintes nucléotidiques de la ribonucléase T, des génomes clivés des virus à ARN (influenza, dengue, entérovirus), sont des techniques de choix dans les études épidémiologiques et pour établir l'origine de certaines souches virales. L'hybridation *in situ* et la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) ou tout autre méthode d'amplification de l'acide nucléique, peuvent permettre de détecter (au moins en théorie) même une seule copie de génome viral dans les échantillons tissulaires ou les cellules des liquides de l'organisme. Certaines de ces méthodes extrêmement sensibles deviennent maintenant disponibles dans le commerce et ont révolutionné le diagnostic rapide des infections virales.

Le traitement et la prévention des maladies virales sont discutés en détail dans les Chapitre 43 (« Stratégies antivirales ») et 44 (« Stratégies vaccinales ») et dans les chapitres traitant individuellement des virus.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Pourquoi les virus ne sont-ils pas considérés comme des formes de vie cellulaire?
2. Comment les virus à symétrie icosahédrique et hélicoïdale diffèrent-ils au niveau de la liaison entre acide nucléique et capside?
3. Dessinez un virus non enveloppé et un virus enveloppé.
4. Pourquoi le brin (-) de l'acide nucléique des virus à ARN n'est-il pas infectieux?
5. Citez 3 points communs entre l'ARNm des virus animaux et celui des cellules eucaryotes.
6. Pourquoi les poxvirus contenant de l'ADN ne sont-ils pas capables d'utiliser la machinerie de l'ADN réplicatif cellulaire?
7. Citez deux stratégies employées par les virus pour utiliser l'information du génome.
8. Définissez une infection virale lytique, une infection latente, et une infection persistente.
9. Citez deux moyens utilisés par les virus pour diffuser dans le système nerveux.

10. Les virus diffusent dans le sang de trois façons. Citez-les.
11. De quelle façon les anticorps contribuent-ils à l'apparition d'une pathologie immune dans les maladies virales?
12. Pourquoi les vaccins viraux vivants atténués sont-ils en général plus efficaces que les vaccins tués? Donnez deux raisons générales.
13. Comment l'activité des cellules NK diffère-t-elle de celle des CTL dans les infections virales ?
14. Discutez des différences existant entre les interférons et les anticorps, dans leur origine, leur spécificité et leur mode d'action dans les infections virales.
15. Citez quatre méthodes permettant de détecter les virus dans les prélèvements.

LECTURES CONSEILLÉES

Fields BN, Knipe DM, eds. Fundamental virology. New York: Raven, 1991.
White DO, Fenner F. Medical virology, 3rd ed. New York: Academic Press, 1986.

31

Les picornavirus: polio, autres entérovirus et les rhinovirus

Cody Meissner et Gregory A. Storch

Les **picornavirus** (pico=petit, rna=contenant de l'ARN) sont une famille de petits virus à ARN composée de trois genres: les **entérovirus** qui comportent entre autres le poliovirus, les **rhinovirus,** qui sont parmi les agents les plus communs du rhume, et un troisième genre (non traité dans ce chapitre) qui comprend le **virus de l'hépatite A.** Dans ce chapitre, les entérovirus et les rhinovirus seront traités séparément.

LA POLIOMYÉLITE

La poliomyélite n'est plus rencontrée aux Etats-Unis, bien qu'elle continue d'être importante dans de nombreux pays en voie de développement. Paradoxalement, ses conséquences redoutées, les paralysies et la mort, sont plus communes chez les populations non vaccinées vivant dans des pays ayant un haut niveau sanitaire. Le tropisme du poliovirus, son cycle de multiplication relativement simple et bien étudié et sa manipulation aisée au laboratoire font de la poliomyélite un bon modèle pour la compréhension de l'épidémiologie et de la pathogènie des infections virales. De plus, plusieurs entérovirus analogues continuent d'engendrer d'importantes maladies aux USA.

UN CAS - UNE EXPLOSION DE POLIOMYÉLITE

En octobre 1972, 11 étudiants sur les 130 d'une école privée de Greenwich dans le Connecticut, furent atteints d'une poliomyélite paralytique. Trois semaines s'écoulèrent entre le premier et le dernier cas. Neuf des 11 étudiants étaient des garçons âgés de 12 à 17 ans, et tous étaient membres des équipes de football ou de football américain. L'évolution clinique de ces patients a été similaire: un syndrome pseudo-grippal qui dura 1 à 3 jours, avec une fièvre atteignant 39°C, un mal de gorge, et des douleurs musculaires. Deux à trois jours après, ils se plaignirent d'une raideur de la nuque, d'une augmentation progressive des douleurs musculaires et d'une fièvre atteignant 41°C. Puis survint une paralysie flasque des jambes entraînant une invalidité partielle ou totale. Durant les trois premières semaines d'octobre, 17 autres étudiants ont consulté à l'infirmerie scolaire pour des symptômes non spécifiques, suggérant un syndrome viral aïgu.

La poliomyélite fut diagnostiquée sérologiquement par une augmentation du titre en anticorps anti-poliovirus de type 1 mais pas de types 2 et 3. Le diagnostic fut confirmé par l'isolement du poliovirus de type 1 à partir des fécès et des lavages de gorge des patients atteints de paralysie. Plus de la moitié des étudiants de cette école

n'avait pas reçu de vaccin polio oral pour des raisons religieuses. Un petit nombre d'externes de cette école entrèrent en contact avec des amis des cités voisines à l'occasion d'activités comme, par exemple les classes de natation. Aucune paralysie ne fut recensée à l'extérieur de cette école. Une étude concernant la couverture vaccinale démontra que plus de 95% des étudiants des écoles publiques environnantes avaient été vaccinés.

Cet épisode de polio soulève plusieurs questions:

1. D'où venait le virus et comment s'est il propagé chez ces étudiants?
2. Quelle est la cause de la pathologie observée chez les 17 étudiants se plaignant de signes et de symptômes non spécifiques?
3. Pourquoi la maladie ne s'est elle pas propagée à l'ensemble des étudiants ou à la communauté à l'extérieur de l'école?
4. Comment le poliovirus cause-t-il la paralysie et les autres symptômes de la maladie?
5. Qu'est-ce qui aurait pu permettre de stopper plus rapidement la diffusion de la polio dans l'école?

La poliomyélite est une maladie ancienne et des plus redoutées depuis les temps prébibliques. Une stelle égyptienne datant d'environ 1350 avant JC, montre un jeune prêtre présentant une jambe atrophiée typique d'un survivant de poliomyélite (Fig. 31.1). Avant l'ère de la vaccination au début des années 1950, il y avait environ 21000 cas de polio paralytique par an aux USA. Il y a actuellement moins de 30 cas par an, ce qui démontre l'efficacité du vaccin polio. L'élimination presque totale de cette maladie des USA et d'une bonne partie de l'Europe est un des succès les plus spectaculaires de la recherche médicale. L'histoire de la poliomyélite a vu de grands changements dans l'incidence et la pyramide des âges de la maladie. Avant les années 1900, la plupart des infections touchait les enfants. On dénombrait peu de maladies paralytiques, car le neurotropisme du virus est moins développé chez l'enfant et la réplication du virus est souvent limitée à l'appareil digestif. Les conditions sanitaires médiocres et la promiscuité facilitaient la transmission du poliovirus,-particulièrement parmi les enfants durant leur première année de vie. L'infection, symptomatique ou non, confère une immunité pour la vie entière et même si le virus est présent, elle empêche le développement de grandes épidémies chez les individus plus âgés.

A la fin du siècle dernier, l'amélioration des conditions sanitaires limita la circulation du virus. Une proportion croissante d'individus susceptibles, parce que non exposés au virus, se développa. L'introduction du virus dans cette population déboucha sur des infections à un âge plus tardif et sur des épidémies de polio paralytique. En effet les personnes plus âgées développent plus facilement une maladie de type paralytique quand elles sont infectées par le poliovirus. En quelque sorte, la polio devint une maladie des pays développés. Ceci constitue donc un exemple de changement de sévérité d'une maladie due à un changement de l'hôte plutot que de l'agent infectieux. Aujourd'hui encore, les pays en voie de développement continuent de subir le type endemique d'infection précoce par le poliovirus. (Note du traducteur: D'après des études récentes, le nombre de cas de paralysie dans les pays de zone d'endémie, même en l'absence de vaccination, semble néanmoins élevé.)



Figure 31.1. Un cas ancien de polio paralytique? Cette stèle égyptienne montrant l'aspect typique de la polio paralytique date de la 18ème dynastie (1580-1350 av. JC)

LES ENTÉROVIRUS

Les poliovirus appartiennent à un groupe hétérogène de virus appelés entérovirus, dont le nom provient de leur habitat naturel qui est le tractus gastro-intestinal. On distingue **six groupes majeurs** d'entérovirus. Le membre le plus

connu de ces groupes est le poliovirus, dont la biologe moléculaire et les mécanismes de pathogénie sont les mieux étudiés parmi les entérovirus. Les poliovirus sont divisés en trois types antigéniques. La plupart des épidémies sont causées par le poliovirus de type 1. Les autres entérovirus sont les coxsackievirus, isolés pour la première fois lors d'une épidémie à Coxsakie près de New York et les echovirus (en anglais enteric cytopathic human orphan virus), ainsi dénommés car associés à aucune pathologie chez les patients dont ils avaient été isolés des fécès. Cette distinction fut rapidement abandonnée et on leur assigne maintenant simplement un numero, exemple: entérovirus 70.

Le virus de l'hépatite A a été initialement nommé entérovirus type 72 sur la base de similitudes avec les autres entérovirus. A la lumière des informations concernant les différences des séquences nucléotidiques, les difficultés de culture, et la résistance aux conditions qui inactivent les autres entérovirus, il est devenu évident que le virus de l'hépatite A devait être classé dans un genre distinct.

Les entérovirus appartiennent à la famille des picornavirus (pico=petit, rna=constitué d'ARN, Fig. 31.2). La famille contient un second genre, celui des rhinovirus, qui est le plus fréquemment isolé des patients présentant un rhume. Certaines différences entre les deux genres permettent d'expliquer leur différentes cibles tissulaires. Les entérovirus sont plus résistants à l'acidité gastrique (stables à pH 3,0) et à la bile. Les rhinovirus se multiplient mieux à 33°C, une température retrouvée dans les voies aériennes supérieures, alors que les entérovirus préfèrent la température corporelle de 37°C. Les rhinovirus sont sensibles aux pH acides et sont inactivés par les secrétions gastriques. Ceci peut expliquer pourquoi les rhinovirus ne causent que des pneumonies et pourquoi les entérovirus sont rarement à l'origine d'infections des voies respiratoires supérieures.

(Note du traducteur: morphologie des entérovirus: petit virus de 18-30 nm de diamètre, non enveloppés et à symétrie icosahédrique.

CONTAMINATION ET PÉNÉTRATION

Les entérovirus sont excrétés en énorme quantité dans les **selles.** Dans l'épisode de l'école du Connecticut, la source la plus probable de contamination était une seule personne, dont le tractus gastro-intestinal a libéré un titre élevé de virus. Les épidémies durant l'été ou le début de l'automne sont typiques des pays à climat tempéré alors que sous les tropiques, ces virus sont endémiques tout au long de l'année. La porte d'entrée principale est constituée par la bouche et la contamination s'effectue principalement par transmission oro-fecale entre individus.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Peu après l'ingestion, les entérovirus **se multiplient dans le tissu lymphoïde du pharynx et de l'intestin.** Ils peuvent alors se répandre dans l'organisme par l'intermédiaire de la **circulation sangine** (Fig. 31.3) Dans la plupart des cas,

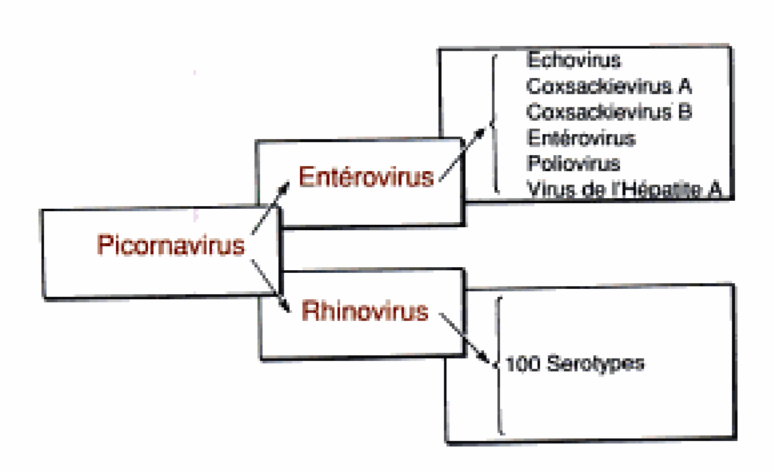


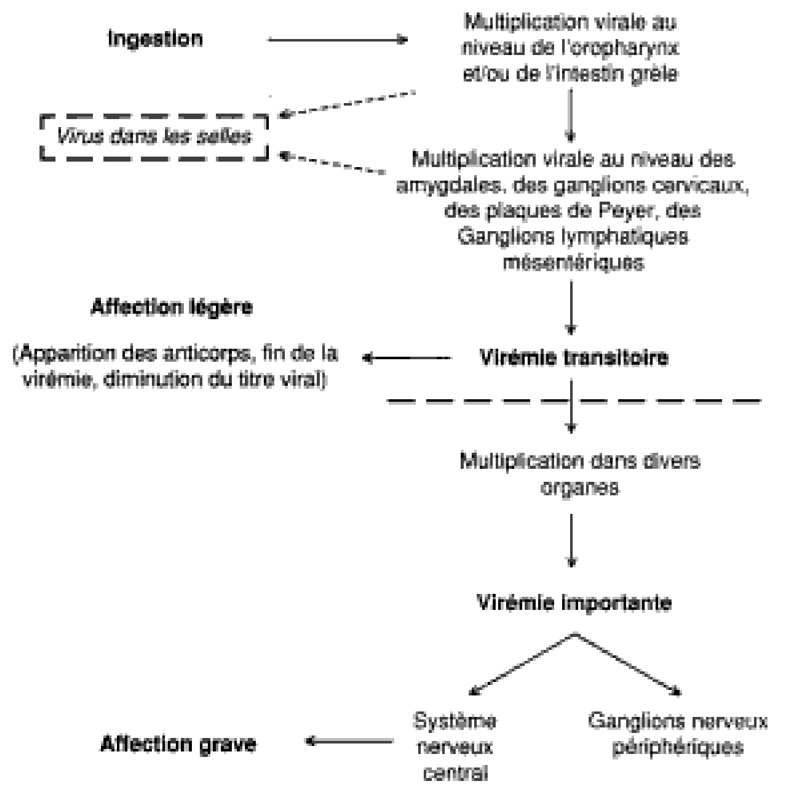
Figure 31.2. La famille des picornavirus inclue les genres rhinovirus et entérovirus comprenant de nombreuses espèces importantes cliniquement

l'infection n'a pas d'autre suite; les entérovirus restent localisés dans les plaques de Peyer de l'intestin grêle ou sont controlés rapidement après l'apparition de la virémie. En ce qui concerne le poliovirus la distinction entre l'infection et la maladie est particulièrement importante.

Quand la **virémie** persiste, des sites plus distants sont colonisés par le virus au fur et à mesure de l'atteinte des organes. Le tropisme est dû à la présence de récepteurs spécifiques à la membrane des cellules cibles. Les trois types de poliovirus possèdent le même récepteur, puisqu'il est possible, par exemple, de saturer les sites de fixation des types 2 et 3 avec un excès de type 1. La fixation des coxsakie ou des autres entérovirus reste en revanche inchangée, indiquant l'existence de sites de fixation différents pour ces virus apparentés.

La multiplication du poliovirus est mieux connue que celle des autres entérovirus, en partie parce que sa vitesse de multiplication est plus grande et parce qu'il est produit en grande quantité en culture cellulaire. Les poliovirus sont des prototypes de **virus à brin positif,** car leur ARN génomique peut directement agir en tant qu'ARN messager (ARNm). La première étape de leur multiplication est constituée par la décapsidation, qui très singulièrement débute alors que le virus est encore en position extracellulaire. Après pénétration, le virus est totalement décapsidé et l'ARN génomique est libéré dans le cytoplasme où ont lieu la multiplication et l'assemblage. L'ARN du poliovirus est simple brin et, comme chez les ARN d'eucaryotes, présente une queue de poly-A située à l'extrémité 3' du génome. Une protéine virale appelée VPg est attachée à l'extrémité 5'. Cette protéine n'est pas essentielle pour l'infectiosité, mais pourrait être impliquée dans l'empaquetage du génome dans le virion et dans l'initiation de la synthèse de l'ARN génomique. La synthèse des protéines du poliovirus a été étudiée en détail et a montré certaines particularités inattendues. Un seul polypeptide long, une **polyprotéine,** est synthétisé dans le cytoplasme par l'intermédiaire de la machinerie de synthèse protéique de la cellule hôte. Une série de réactions de clivages post-traductionels sépare la protéine en quatre protéines structurales et environ sept protéines non-structurales (Fig. 31.4).

Figure 31.3. Pathogénie de l'infection par le poliovirus



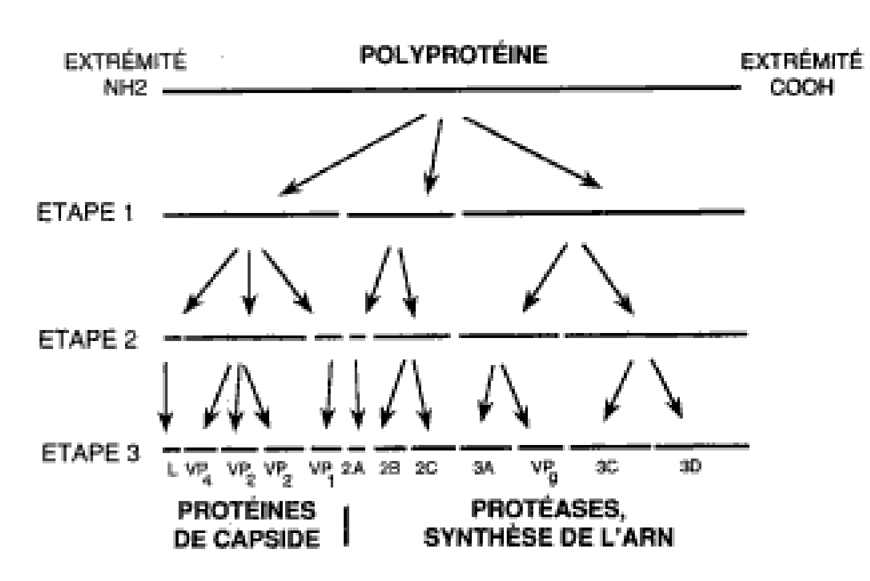


Figure 31.4. Synthèse de la polyprotéine du poliovirus et son clivage en protéines structurales et en enzymes codés par le virus.

Après ces modifications, les protéines structurales peuvent s'assembler pour former la capside. On ne sait pas pourquoi le poliovirus a évolué vers la synthèse d'une polyprotéine lors de la traduction. Cependant ce mécanime permet de produire les différentes protéines en quantité égale. Plusieurs de ces protéines sont des protéases impliquées dans l'étape de clivage de la polyprotéine, l'une est une **ARN polymérase ARN dépendante** et les autres sont des **constituants structuraux des virions.**

L'**ARN polymérase ARN dépendante** responsable de la synthèse de l'ARN du poliovirus est une enzyme rare codée par le génome viral et non retrouvée dans les cellules eucaryotes (dont l'ARN est synthétisé à partir d'une matrice d'ADN). Cette enzyme produit des brins d'ARN complémentaire de polarité négative qui à leur tour servent de matrice pour la synthèse de copies positives additionnelles du génome. Parallèlement à l'accumulation de protéines virales structurales, des quantités croissantes d'ARN viral sont encapsidées dans les virions matures. Les particules virales sont alors libérées par destruction de la cellule hôte.

Dans les conditions optimales de culture, environ 1000 particules virales infectieuses sont produites par cellules. Le cycle complet de multiplication, de l'attachement à la libération du virus, dure environ 10 heures, ce qui est particulièrement rapide pour les virus animaux. La multiplication des autres entérovirus procède de manière identique.

LES ATTEINTES

Le poliovirus est typiquement un virus lytique et sa multiplication s'accompagne de la destruction de la cellule hôte. Les infections par les entérovirus présentent typiquement une durée d'incubation de 2 à 5 jours. Les virus peuvent continuer à se multiplier dans l'intestin et être ainsi excréter pendant des semaines voire des mois après la disparition des symptômes. Dans les épidémies scolaires, le virus continue longtemps à circuler et à infecter d'autres étudiants. Ceci explique l'intervalle de trois semaines entre l'apparition des symptômes chez les différents étudiants.

Les virus polio se propagent du tractus gastro-intestinal vers le système nerveux central où ils se multiplient dans les neurones de la substance grise du cerveau et de la moelle épinière. Les virus sont véhiculés par la circulation sanguine, bien que la propagation le long des voies nerveuses soit possible. La paralysie flasque caractéristique atteignant les muscles des membres intervient lors de la destruction des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière. Une forme plus sévère de poliomyélite est la poliomyélite bulbaire; la paralysie des muscles respiratoires provenant de l'atteinte de la medulla oblongata. C'est ce type de polio qui débou-

cha sur le développement des «poumons d'acier» ancêtres encombrant des respirateurs modernes qui permettent aux patients d'inhaler et d'exhaler par changements extérieurs de pression. Le taux de mortalité de la polio est de 2-3%.

Pourquoi l'infection par les entérovirus et particulièrement par les poliovirus, est-elle si souvent **discrète** ou **asymptomatique?** Apparemment, de nombreux facteurs interviennent. Ils incluent la quantité de virus inoculés, le titre viral dans le sang, la virulence individuelle de certaines souches et la présence d'anticorps circulants. Le même virus peut causer différentes maladies chez différents patients. Dans l'épidémie scolaire décrite ci-dessus, une seule souche virale a causé une grande variété de manifestations cliniques. Certains **facteurs liés à l'hôte** comme l'effort physique et les traumatismes sont associés à une augmentation du risque de paralysie. Ceci peut expliquer pourquoi parmi les 11 étudiants touchés, neuf pratiquaient régulièrement le football ou le football américain. Un autre facteur prédisposant pour la poliomyélite bulbaire est l'amygdalectomie, peut-être à cause du faible titre en anticorps anti-poliovirus présent dans les secrétions nasales des personnes immunisées. Les anticorps circulants doivent jouer un rôle important dans le contrôle des infections par les entérovirus, ainsi les patients agammaglobulinémiques ont des difficultés pour lutter contre les infections par les echovirus.

LES MALADIES CAUSÉES PAR D'AUTRES ENTÉROVIRUS

Les plus fréquentes des maladies causées par les entérovirus aux USA sont dues aux **coxsackievirus** (Table 31.1). Ils sont à l'origine d'un grand nombre de pathologies différant quelque peu entre celles causées par les virus du groupe A et ceux du groupe B. Les deux entraînent ce qu'on appelle une **méningite aseptique,** terme utilisé pour les méningites non bactériennes. Les virus de groupe A causent en plus l'**herpangine,** une fièvre soudaine accompagnée de vésicules et d'ulcères sur les amygdales et sur le palais. Les virus du groupe B infectent aussi d'autres organes, particulièrement le coeur. En général les echovirus produisent les mêmes maladies (Table 31.1).

La plupart de ces infections ne sont pas suffisamment spécifiques pour permettre un diagnostic de certitude sur la base du seul examen clinique. Par exemple l'éruption cutanée (exanthème) due aux coxsackievirus et echovirus est indistinguable. L'exception importante concerne la **maladie pied, main, bouche,** une maladie fébrile parfaitement reconnaissable à l'examen des ampoules produites sur le palais, les mains et les pieds. Elle est habituellement due à un type spécifique de coxsackievirus, le type A16.

Durant la phase virémique, ces entérovirus infectent de nombreux organes et ne montrent pas le même tropisme pour les cellules du SNC que le poliovirus. Les nouveau-nés infectés sont particulièrement exposés aux risques d'infections graves jusqu'à ce qu'ils acquièrent de leur mère suffisament d'anticorps protecteurs. Leur propre système immunitaire n'est pas suffisament développé pour lutter efficacement contre les infections par les entérovirus. L'infection néonatale

Tableau 31.1 Principales maladies dues aux entérovirus

		Coxsackievirus			
Maladie	Polio	Type A	Type B	Echovirus	Entérovirus
Infection asymptomatique	+	+	+	+	+
Méningite virale	+	+	+	+	+
Maladie paralytique	+	+	+	+	-
Exanthème fébrile	-	+	+	+	+
Maladie respiratoire aigue	-	+	+	+	+
Myo-péricardite	-	+	+	+	-
Orchite	-	-	+	+	-

peut se produire par passage transplacentaire du virus vers le terme de la grossesse, par contact avec des matières fécales maternelles lors de l'accouchement, ou par passage classique de personne à personne.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Parce que les maladies causées par les entérovirus ne sont pas suffisamment caractéristiques pour permettre un diagnostic exclusivement clinique, il peut parfois être utile de prendre en compte certains critères épidémiologiques. Un patient qui devient malade durant l'été ou au début de l'automne avec des symptômes de méningite virale, dans un contexte d'épidémie de coxsakievirus dans la population, est certainement atteint par le même agent. Durant les mois d'endémie, quand les entérovirus circulent dans la communité, ils peuvent être isolés de lavages de gorge ou d'échantillons de selles à partir des patients avec ou sans symtômes. Ainsi l'isolement d'un entérovirus de la gorge ou des selles d'un patient décédé ne prouve pas que les symptômes étaient dus à un entérovirus. Le diagnostic de certitude necessite l'isolement du virus à partir d'un site atteint comme le liquide céphalo-rachidien ou péricardique. Les tests sérologiques ne sont d'aucune utilité dans ce cas car les entérovirus apparentés ne montrent aucun antigène commun.

Jusqu'à présent, il n'existe pas de thérapie contre les infections par entérovirus, à l'exception de l'administration de gamma-globulines pour immuniser les patients immunodefficients atteints d'infections sévères par echo ou coxsackievirus. (Note du traducteur: le typage est réalisé par séroneutralisation à l'aide d'immunsérums spécifiques ou par amplification de régions choisies du génome par APC (amplification par polymérase en chaine), coupure par des enzymes de restriction et appréciation par électrophorèse du polymorphisme des bandes. L'isolement s'effectue sur des cultures cellulaires. Des tests ELISA d'immunocapture IgM ont été développés.)

PRÉVENTION

Une maladie dont l'unique réservoir est l'homme est en théorie facilement controlable voir éliminable. Le meilleur exemple en est la variole qui a été éradiquée de la surface de la terre, excepté les stocks maintenus pour les besoins de la recherche. Le poliovirus est un futur candidat pour ce type de succès médical. Les résultats entourant la vaccination antipoliomyélitique méritent une

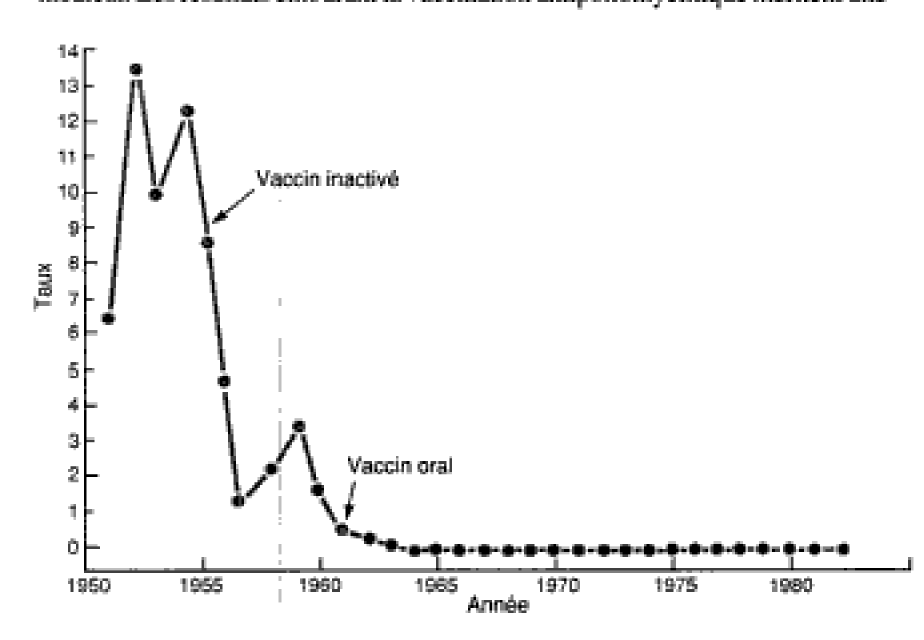


Figure 31.5. Incidence de la poliomyélite paralytique aux USA en 1977-1982. Cas recensés par 100.000 personnes.

attention particulière. Les nombreux efforts pour le développement d'un vaccin polio efficace ont bénéficié des découvertes de la virologie, en particulier l'utilisation des cultures cellulaires pour l'étude de la multiplication virale. Le **vaccin inactivé Salk** a été introduit en 1955 et entraîna une chute importante de l'incidence des maladies paralytiques et non paralytiques (Fig. 31.5). En 1961, le **vaccin atténué Sabin par voie orale** a été introduit aux USA et a aussitôt remplacé le vaccin Salk. Une grande controverse suivit l'introduction de ce vaccin vivant alors que le vaccin inactivé avait déjà prouvé son efficacité. Une comparaison des deux vaccins est montrée dans le Tableau 31.2.

Les arguments initiaux continuent de former la base de l'utilisation des vaccins vivants (Fig. 31.6). La production d'anticorps suscitée par le vaccin tué ne persiste pas toujours très longtemps et se développe lentement. Des doses de rappels sont donc nécessaires. Mais le plus important réside dans la similitude de la réponse immunitaire générée par le vaccin vivant et l'infection naturelle par le poliovirus. Ceci est dû au fait que le vaccin atténué vivant est administré oralement et produit une infection active des intestins stimulant la formation locale d'anticorps secrétoires. En revanche, le vaccin tué est administré par injection et produit une immunité dans la circulation sanguine mais pas dans l'intestin (Fig. 31.6). Ainsi un individu vacciné avec le vaccin inactivé, bien que protégé, peut héberger et propager le virus.

Le vaccin vivant réduit le nombre d'individus agissant comme réservoirs du poliovirus, le taux d'immunisation n'atteignant jamais 100%. Cependant, la vaccination des individus avec le vaccin atténué peut entrainer l'infection asymptomatique des **contacts.** Dans la plupart des cas, ceci entraine un rappel chez les individus déjà immunisés. Dans les cas peu fréquents où le **vaccin atteint des personnes non préalablement immunisées,** il agit en augmentant le nombre d'individus vaccinés, au bénéfice de la communauté. La circulation de ce type de virus vivant n' est cependant pas sans risque; au moins la moitié des quelques cas de poliomyélite paralytique observés aux USA ces dernières années est due au virus vaccinal. Lors de la réplication dans l'intestin des individus vaccinés, la souche virale peut dans quelques rares cas acquérir un pouvoir pathogène supérieur par mutation inverse avant d'être transmise aux contacts. Enfin, certains des individus qui développèrent la maladie associée à la vaccination était immunodéprimés. On doit donc reconnaître que **le risque de développer la polio suite à la vaccination est très réduit,** environ un cas de

Tableau 31.2. Les vaccins anti-poliovirus

Avantages	Inconvénients
1. Vaccin inactivé (Salk) Ne peut pas augmenter sa virulence par mutation génétique	a. N'entraine pas d'immunité intestinale b. Nécessite une administration parentérale c. Couteux d. Le contenu antigénique peut varier d'un lot à l'autre e. L'immunité ne se développe qu'après 4 doses de rappel f. L'inactivation doit être vérifiée selon des normes sévères de contrôle à la production
2. Vaccin vivant atténué (Sabin) a. Relativement bon marché et facilement administrable b. induit une immunité locale et générale c. Le pouvoir protecteur est maintenu sans réfrigération d. Préparé sur cellules humaines et pas sur cellules de rein de singe. Elimination du risque de présence de virus latent e. Entraine une immunité de masse	a. Peut muter et devenir plus virulent b. Moins efficace en milieu tropical

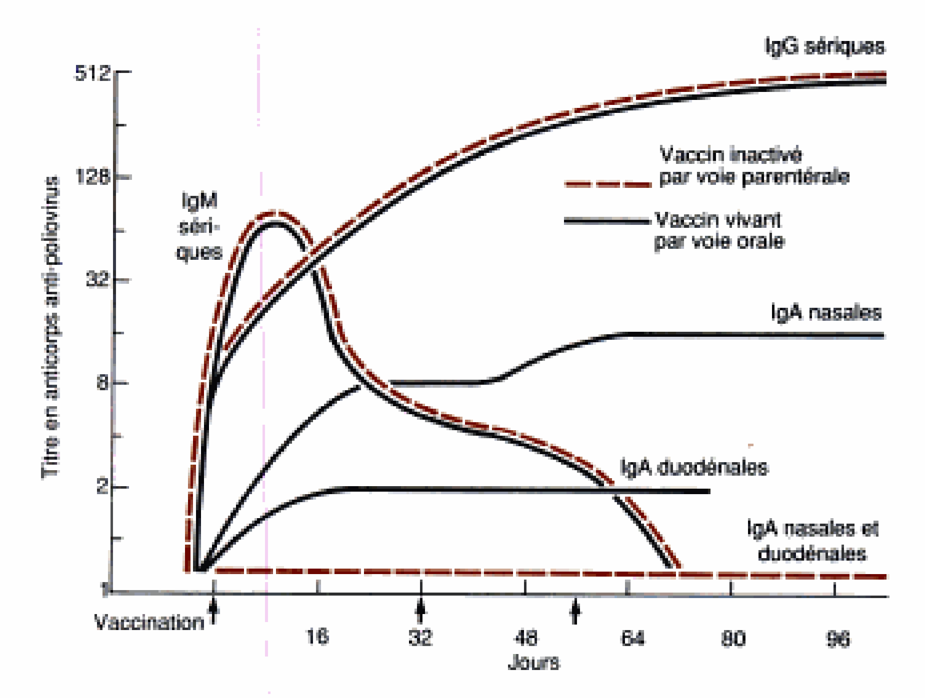


Figure 31.6. Réponse en anticorps après vaccination par le vaccin vivant et le vaccin tué. Les niveaux d'igG sériques ainsi que des IgA dans le nez et dans le duodénum sont comparés en fonction du temps après vaccination.

polio paralytique par 2,6 million de doses distribuées. Il a aussi été montré que le vaccin vivant pouvait contenir des virus contaminants provenant des cellules de singe utilisées pour la culture.

En conséquence, le vaccin vivant ne doit pas être utilisé dans certaines circonstances. En général, les personnes présentant une déficience immunitaire ne doivent pas recevoir un vaccin vivant, y compris le vaccin Sabin. Enfin, dans quelques pays en voie de développement, le vaccin vivant n'a pas entraîné de conversion sérologique acceptable. Une des raisons semble être l'interférence avec d'autres entérovirus se répliquant déjà dans l'intestin. Pour cette raison le virus vivant est donné aux enfants en 5 doses, ce qui minimise la probabilité de réplication d'autres entérovirus au moment de la vaccination.

ERADICATION DE LA POLIOMYÉLITE

L'introduction du vaccin polio inactivé en 1955 et du vaccin vivant atténué en 1961 ont eu des conséquences très importantes au niveau mondial sur la morbidité et la mortalité de la poliomyélite. A la suite du succès de la campagne d'immunisation rencontré dans certains pays, l'éradication de la maladie fut tentée dans d'autres régions où elle restait endémique. Ces efforts sont souvent restés sans succès dans certains pays, à cause du manque de ressources.

CONCLUSION

Les entérovirus sont fréquemment à l'origine d'infections chez l'homme. Ce sont des maladies facilement transmissibles mais qui sont rarement graves. La pathologie est parfois très spécifique d'un tissu (poliovirus) ou peut affecter plusieurs organes (coxsackievirus et echovirus). Ces affections sont souvent difficiles à distinguer cliniquement et leur diagnostic présomptif est souvent basé sur le tableau épidémiologique. Le succès de l'élimination de la polio par la vaccination est providentiel, dans la mesure où il n'existe pas actuellement d'autre mode de controle de cette infection.

LES RHINOVIRUS HUMAINS ET LE RHUME

Les rhinovirus humains sont les agents les plus étroitement liés au rhume. Les rhinovirus font partie avec les entérovirus (poliovirus, Coxsackie virus A et B,

echovirus et le virus de l'hépatite A) de la famille des *Picornaviridae*. A l'inverse des autres virus respiratoires comme les virus influenza, parainfluenza, et virus respiratoire syncytial, les rhinovirus n'ont pas d'enveloppe lipidique entourant la nucléocapside virale. La diversité antigénique est une caractéristique étonnante des rhinovirus, comme chez les entérovirus, avec environ 100 sérotypes connus aujourd'hui (deux isolats de rhinovirus dont l'infectivité n'est pas neutralisée par le même antisérum appartiennent à deux sérotypes différents). La réactivité croisée entre les différents sérotypes est réduite. Ce haut niveau de **diversité antigénique** rend difficiles les projets de vaccin anti-rhinovirus. (Note du traducteur: Plus de 150 sérotypes décrits aujourd'hui. Sans doute moins de génotypes décrits par les techniques de biologie moléculaire.)

UN CAS DE RHUME

Mme C., âgée de 28 ans, comprit qu'elle avait pris froid quand elle fut prise de picotements dans la gorge, d'éternuements, d'écoulements nasaux, d'une petite fièvre et de malaise. Les symptômes s'aggravèrent pour atteindre un pic 48 heures après. En quelques jours, les écoulements nasaux s'épaissirent, prirent une couleur jaunâtre et subsistèrent les quelques jours suivants. Tous les symptômes disparurent complètement dans les 7 jours qui suivirent leur apparition. Elle pensa qu'elle avait contracté cette infection auprès de son fils âgé de 7 ans qui avait présenté les mêmes symptômes quelques jours auparavant.

MODE DE CONTAMINATION

Les infections par les rhinovirus sont très fréquentes. Une personne d'âge moyen est atteinte environ une fois par an. Un enfant d'âge scolaire et ceux qui sont à leur contact peuvent l'être beaucoup plus souvent. Ces infections sont surtout rencontrées en automne et au printemps. De nombreux sérotypes circulent simultanément mais, globalement, quelques sérotypes prédominent.

Les personnes infectées, particulièrement les enfants sont les seuls réservoirs de ces virus. Le mode de transmission a été l'objet d'intenses travaux expérimentaux. Une première série d'expérimentations montra que la transmission n'avait lieu que si le nez ou les yeux étaient touchés par des mains préalablement contaminées par le rhinovirus (que ce soit à partir de secrétions nasales ou d'objets de l'environnement contaminés). Une expérimentation plus récente a montré que des volontaires qui jouaient au poker avec des personnes présentant une infection symptomatique pouvaient se contaminer même s'ils étaient dans l'incapacité de toucher leur visage (Fig. 31.7). Ceci suggère que l'infection par les rhinovirus peut se transmettre aussi bien par des aérosols que par inoculation directe. La production et la dispersion des gouttelettes d'aérosols durant l'éternuement sont montrées dans la Figure 31.8.



Figure 31.7. Expérimentation destinée à étudier le mode de transmission des rhinovirus. L'armature du bras permet à l'expérimentateur de jouer normalement au poker mais l'empêche de toucher sa tête ou sa figure.

ENTRÉE, DISSÉMINATION ET MULTIPLICATION

Des études expérimentales ont montré que même un **inoculum faible** de rhinovirus pouvait entraîner l'infection. La première étape de l'infection est l'attachement du virus à des récepteurs spécifiques des cellules épithéliales respiratoires. Deux types de récepteurs assurent la fixation de tous les sérotypes. Le récepteur du groupe majeur de sérotypes de rhinovirus est une molécule bien connue désignée ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire de type 1). ICAM-1 appartient à la famille des gènes des immunoglobulines et joue un role dans le processus d'adhésion cellulaire dans la réponse immunitaire. Les rhinovirus humains rejoignent ainsi un petit groupe de taille croissante de virus dont les récepteurs sont des molécules dont les fonctions sont connues. Les autres

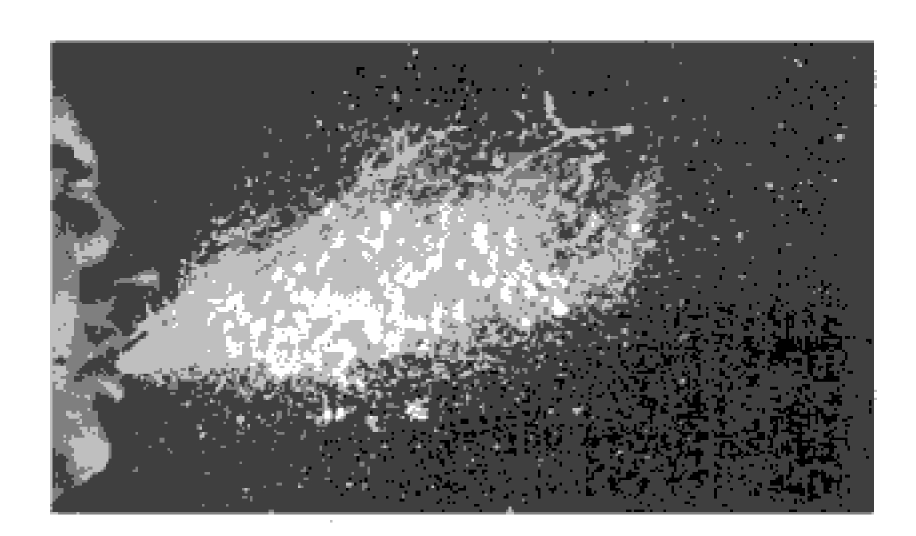


Figure 31.8. Dispersion des gouttelettes faisant suite à l'éternuement d'un patient atteint de rhume. Noter les filets de mucus.

exemples sont le VIH et la molécule CD4 (Chapitre 37), et le virus Epstein-Barr et le récepteur au composant C3 du complément.

L'interaction entre le rhinovirus et son récepteur présente des caractéristiques intéressantes. L'expression de ICAM-1 à la surface cellulaire est augmentée par certains médiateurs inflammatoires impliqués dans l'infection par les rhinovirus. L'inflammation induite par les rhinovirus pourrait donc faciliter la pénétration du virus dans les cellules voisines non encore infectées et ainsi favoriser la diffusion de l'infection.

Des études structurales détaillées des rhinovirus ont montré que la partie du virus impliquée dans l'attachement au récepteur cellulaire est située dans une gorge de la surface du virion. Les anticorps neutralisants après fixation sur des sites localisés autour de cette gorge, rendraient impossible l'attachement au récepteur cellulaire et donc empêcheraient l'infection. Le schéma de réplication des rhinovirus est ensuite identique à celui décrit pour le poliovirus.

Les rhinovirus diffusent dans l'épithélium respiratoire par extension locale. Dans les infections expérimentales, le nasopharynx postérieur est le site de réplication le plus intense. Dans ces infections, il n'existe aucune virémie ni aucune infection connue en dehors du tractus respiratoire.

POUVOIR PATHOGÈNE

Le nez d'un patient atteint de rhume devient engorgé par une circulation sanguine augmentée (hyperhémie) et par un oedème. L'écoulement nasal, peu intense au début, contient une grande quantité de protéines sériques. Le rhume progressant, l'écoulement devient mucopurulent et contient de nombreuses cellules, spécialement des neutrophiles. Des cellules de l'épithélium respiratoire sont aussi présentes. Certaines contiennent des antigènes de rhinovirus, indiquant qu'elles sont infectées par le virus. Si une biopsie de muqueuse était réalisée au début de l'évolution du rhume, elle révélerait un oedème des tissus sous-épithéliaux avec relativement peu de cellules inflammatoires. Seules quelques modifications histopathologiques mineures sont observées, même dans les zones où l'antigène viral est présent, à l'inverse d'autres virus respiratoires, en particulier le virus influenza.

Comment les rhinovirus produisent-ils leurs manifestations cliniques caractéristiques? En général, **il existe une corrélation entre la gravité du rhume et la quantité de rhinovirus produite.** Cependant, de grandes quantités de virus

sont retrouvées sans destruction de tissu. Ceci indique que les manifestations cliniques de la maladie doivent être produites par des mécanismes autres que l'effet cytopathogène viral. En effet **les secrétions nasales d'individus atteints de rhume contiennent une grande quantité de bradykinine, une substance vaso-active.** De plus, la stimulation des terminaisons nerveuses de la muqueuse nasale pourrait produire quelques une des manifestations cliniques du rhume.

Les infections par les rhinovirus sont modérées et présentent peu de conséquences si ce n'est une gêne due à l'obstruction nasale. Les complications les plus fréquentes sont les otites séreuses, les sinusites et l'exacerbation de la bronchite chronique et de l'asthme. Des infections graves du tractus respiratoire inférieur apparaissent rarement. Elles atteignent principalement les sujets immunodéprimés, par exemple les enfants prématurés avec une affection chronique des poumons. Les complications de sinusites ou d'otites séreuses sont habituellement le résultat de surinfections bactériennes qui se développent car le drainage normal des sinus et de l'oreille moyenne est bloqué.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Une **immunité** effective se développe chez les sujets infectés contre les virus du même sérotype. Cette immunité est due en partie aux anticorps trouvés dans les secrétions nasales. Il est probable que les anticorps anti-rhinovirus, particulièrement de la classe des **IgA** exercent un effet protecteur en bloquant l'attachement du virus au récepteur cellulaire.

Un vaccin contre le rhume n'apparait pas encore envisageable si on considère la diversité sérologique des rhinovirus et le fait qu'ils n'interviennent que dans 50% des rhumes. Néanmoins, plusieurs approches nouvelles ont été explorées. L'une d'entre elles est l'administration par voie nasale d'interferon alpha. Dans certaines études, ceci avait un effet préventif en cas d'utilisation immédiate après l'apparition du premier cas familial. Néanmoins l'administration continue d'aérosols d'interféron durant la saison froide entraine des symptômes aussi génant que ceux du rhume (Chapitre 43). Certains agents thérapeutiques sont en cours d'étude. De telles approches devraient finalement déboucher sur des progrès dans le contrôle des petites misères connues de tous et liées au rhume.

Test d'auto-évaluation

1. Discuter les changements de sévérité et d'incidence de la polio aux USA dans les 100 dernières années.
2. Quelles maladies sont causées par les entérovirus? Quelles sont leurs caractéristiques cliniques communes?
3. Décrire le cycle de réplication des poliovirus.
4. Quels sont les problèmes associés avec la vaccination anti- poliomyélitique?
5. Comment l'éradication de la variole peut-elle aider à l'éradication de la polio?
6. Décrire le mode d'attachement des rhinovirus aux cellules humaines.
7. Décrire la pathogénie de l'infection par les rhinovirus.

LECTURES CONSEILLÉES

Evans AL. Viral infections of humans, 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Co., 1982:182-251.

Feigen RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1981:1316-1365.

International symposium on poliomyelitis control. Rev Infect Dis 1984;6: (Suppl 2).

Arbovirus 32

Cody Meissner

Les arbovirus (**arthropod-borne viruses**) sont un groupe varié d'agents à l'origine d'un éventail étendu de pathologies, allant de l'infection pseudo grippale légère aux encéphalites ou aux fièvres hémorragiques. Ces maladies présentent une prévalence plus élevée dans les régions tropicales que dans les régions tempérées car leur distribution se superpose à celles des moustiques et des mouches impliquées dans leur transmission. Les infections les plus importantes de ce groupe sont la dengue, la fièvre jaune, et un nombre important d'encéphalites. Pour certaines, une prévention vaccinale est possible, mais aucune thérapeutique efficace n'est disponible.

Note de traduction: les arbovirus importants sur le continent nord américain ont été plus particulièrement traités dans ce chapitre. Le lecteur intéressé par les autres arbovirus pourra consulter les données disponibles dans les références bibliographiques en français rajoutées à la fin de ce chapitre.

UN CAS

L'été de son admission en faculté de médecine, Mr R. passa le mois de juillet au soleil sur les plages du Maryland. Le climat était particulièrement chaud et humide. Son coin favori était une mare d'où il pouvait apercevoir les chevaux d'une ferme voisine. Un après midi, il se sentit soudain léthargique et fatigué et retourna à la maison se coucher. Le soir, il était attendu par son père pour souper mais ne se sentit pas bien et sans appétit. A 10 heures du soir, il présentait une fièvre à 40,7°C et refusait de répondre aux questions. Quatre heures plus tard, son père eut des difficultés à le maintenir concient et l'emmena aux urgences de l'hopital local. Quelques heures après son admission, il ne répondit plus à des ordres simples. Son état se détériora graduellement avec des phases croissantes de stupeur et de paralysie des membres. Il tomba dans le coma deux semaines après l'admission et mourut 2 semaines plus tard.

Des serums prélevés sur Mr R. montrèrent une élévation du titre en anticorps anti-virus EEE de moins de 10 à 80. A l'autopsie, le cerveau montra des petits foyers de necrose disséminés dans les substances grises et blanches. Le virus EEE fut isolé du cerveau par inoculation intracérébrale de souriceaux nouveau-nés au laboratoire. Ainsi, le diagnostic d'infection par le virus EEE put-il être porté avec certitude, à la fois sur la base des données cliniques et biologiques.

Questions que suscite ce cas:

1. Où et comment Mr R. a-t-il été infecté?
2. Quelles sont la fréquence et les fluctuations temporelles de cette infection?
3. Quels sont les autres virus qui engendrent une telle pathologie?
4. Quelles mesures de prévention, Mr R. aurait-il pu prendre?

L'encéphalite équine de l'est (EEE) est une maladie souvent fatale mais heureusement rare. De 1955 à 1985, 178 cas ont été répertoriés aux USA. Le virus causant l'EEE est retrouvé chez les oiseaux des marais d'eau douce dans les états

bordant l'Atlantique, le Golfe et dans les régions autour des Grands Lacs. La raison pour laquelle la maladie est rare chez l'homme tient au fait que les moustiques qui transmettent l'infection aux hérons et aux aigrettes dans les marais ne piquent normalement pas l'homme. Seuls les moustiques anthropophiles peuvent la transmettre. Le taux de morbidité oscille environ entre 1/4 chez l'enfant et 1/50 chez l'adulte. Le taux de mortalité chez les malades est très élevé: 50 à 80 %. La moitié des enfants survivants présentent des séquelles de retard mental.

LES ARBOVIRUS

Les arbovirus sont un grand groupe de virus qui partagent deux caractéristiques: (a) une transmission par des vecteurs arthropodes et (b) un génome à ARN (Tableau 32.1). Plus de 100 membres différents sont connus pour infecter l'homme. Beaucoup entraînent une **encéphalite**, d'autres sont à l'origine de la **fièvre jaune**, des fièvres **hemorragiques** ou de la **dengue**, des maladies caractérisées par des hémorragies internes, d'importantes douleurs articulaires et musculaires et des éruptions cutanées. La dénomination des arbovirus provient parfois de la maladie qu'ils causent mais souvent de l'endroit où ils ont été trouvés (la Forêt de Semliki, la Vallée du Rift, la fièvre des tiques du Colorado, l'encéphalite équine vénézuélienne, O'nyong nyong, etc). Ce sont des maladies des animaux domestiques et sauvages; les humains n'étant infectés qu'accidentellement. Les vecteurs incluent des moustiques, des tiques et des mouches. Certaines maladies non transmises par un vecteur arthropode sont causées par des virus biochimiquement très proches des membres de ce groupe. Par exemple, le virus provoquant la rubéole appartient au même groupe que le virus de l'EEE, bien qu'il se transmette directement d'individu à individu.

Tableau 32.1. Arbovirus humains importants

Genres et exemples	Maladie principale Symptômes	Vecteur primaire principal	Distribution géographique majeure
Famille des *Togaviridae*			
Alphavirus			
Encéphalite équine de l'est	Encéphalite	Moustique	Est des USA, Caraïbes
Encéphalite équine de l'ouest	Encéphalite	Moustique	Ouest des USA, Canada, Mexique, Brésil
Encéphalite équine vénézuélienne	Encéphalite	Moustique	Amérique centrale et du sud, Texas, Floride
Beaucoup d'autres	Fièvre, encéphalite	Moustique	Afrique, Asie, Amérique centrale et du sud
Famille des *Flaviviridae*			
Flavivirus			
Encéphalite de St Louis	Encéphalite	Moustique	Amérique du nord
Encéphalite japonaise	Encéphalite	Moustique	Japon, Asie de l'est
Dengue	Fièvre, hémorragies (parfois)	Moustique	Régions tropicales
Fièvre jaune	Fièvre hémorragiques	Moustique	Afrique, Amérique centrale et du sud
Beaucoup d'autres	Encéphalite	Moustique, tique	Le monde entier
Famille des *Bunyaviridae*			
Bunyavirus			
Californie	Encéphalite	Moustique	Amérique du nord
Vallée du Rift	Fièvre	Moustique	Afrique
Autres	Fièvre	Moustique, mouches	Le monde entier
Famille des *Reoviridae*			
Orbivirus			
Fièvre à tiques du Colorado	Fièvre	Tique	Amérique du nord

Les membres des deux principales familles d'arbovirus (*Togaviridae* et *Flaviviridae*) ont des virions enveloppés contenant un **ARN simple brin de polarité positive**. L'ARN génomique sert directement d'ARN messager et est traduit en grandes protéines. Ces dernières sont clivées après synthèse pour produire les protéines régulatrices et les protéines structurales du virion. Les membres d'une autre famille importante (*Bunyaviridae*) contiennent **3 segments d'ARN ambisenses**. L'enveloppe virale est hérissée de spicules composés de glycoprotéines d'origine virale. L'enveloppe est acquise lors du bourgeonnement au travers de la membrane cytoplasmique. L'enveloppe phospholipidique est essentielle pour l'intégrité virale car des traitements avec des détergents ou des solvants de lipides inactivent ces virus. De nombreux virus enveloppés sont aussi sensibles au dessèchement, (suggérant que la transmission du virus par des arthropodes pourrait être un moyen de protection vis-à-vis de facteurs environnementaux défavorables). Note de traduction: des orbivirus, membres de la famille des *Reoviridae*, sont aussi des arbovirus. Leur génome est composé d'un ARN double brin ségmenté.

CONTACT

Les virus qui causent l'EEE et les autres encéphalites s'entretiennent en passant d'oiseau à oiseau au travers de la morsure par des arthropodes (Fig. 32.1). On ne sait pas si le virus survit en hiver sous un climat froid ou s'il est réintroduit chaque année par les oiseaux migrateurs. Comme le nom l'indique, les chevaux sont sensibles à l'EEE, mais leur rôle dans l'infection humaine, s'il existe, est très limité. En effet le virus est présent dans le sang des chevaux infectés un laps de temps si court qu'il est peu probable qu'ils soient piqués durant la virémie. Les chevaux comme les hommes ne participent donc pas au cycle épidémiologique normal de ce virus. Mais ils constituent d'importantes sentinelles animales, indiquant que le virus s'est échappé de ces frontières biologiques normales et constitue un risque pour l'homme.

Un certain délai est nécessaire avant qu'un moustique, qui vient d'acquérir le virus, puissent à son tour le transmettre. Les moustiques ne deviennent pas malades une fois infectés. Cependant ils restent porteurs tout au long de leur vie (une saison) et peuvent durant ce temps transmettre le virus. De même, les hôtes vertébrés normaux (les oiseaux) sont peu affectés par le virus, permettant ainsi un cycle de transmission stable. La fréquence de contact dépend de la proximité entre l'homme et les réservoirs animaux et les insectes vecteurs.

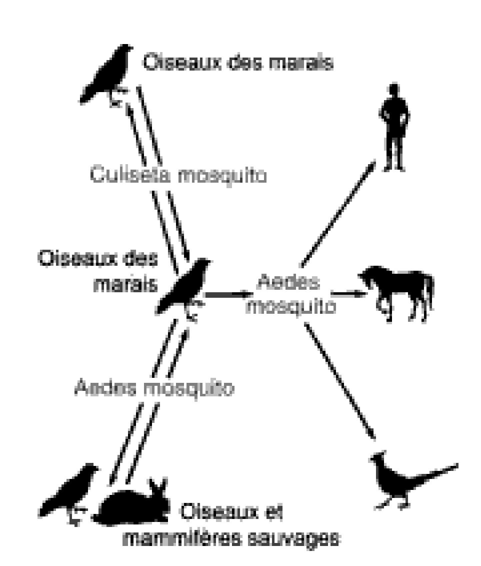


Figure 32.1. Cycle biologique du virus EEE. Le cycle complet se déroule entre les oiseaux sauvages piqués par le moustique *Culiseta* et entre les oiseaux sauvages et les mammifères sauvages au travers du moustique *Aedes*. L'infection en sens unique des hommes, des chevaux et des faisans est assurée par la morsure de moustiques *Aedes*.

ENTRÉE, DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Le virus de l'EEE pénètre à l'occasion d'une morsure par un moustique infecté. La salive qui contient le virus est introduite dans la lumière des capillaires lorsque le *proboscis* du moustique pénètre la peau et les cellules endothéliales des capillaires. Le virus se localise dans l'endothélium vasculaire et les cellules lymphoides du système réticuloendothélial, où la réplication débute. Une **virémie primaire** s'observe lors de la libération du virus à partir de ces cellules infectées. Cette période est de courte durée, et le temps que Mr R. développe les premiers symptômes, le virus avait probablement déjà disparu du sang.

POUVOIR PATHOGÈNE

L'infection par le virus EEE et ses apparentés ne dépasse souvent pas le stade de la réplication au niveau de l'endothélium vasculaire. Si la virémie apparait chez un patient sans titre en anticorps protecteur, le virus peut se localiser ailleurs, principalement dans le système nerveux central. Les manifestations cliniques observées dans le cas de Mr R. correspondent aux atteintes de différentes parties du cerveau, ainsi que l'a confirmé l'autopsie.

On ne sait pas comment le virus EEE traverse la barrière hémato-méningée et pourquoi ceci ne se produit que chez une partie seulement des patients. Les atteintes du cerveau semblent dues pour une large part à des phénomènes vasculaires. De petites hémorragies sont visibles sur tous ces organes, avec toutefois quelques localisations preférentielles. Les atteintes neuronales sont importantes entraînant des lésions étendues de nécrose.

LES MALADIES CAUSÉES PAR D'AUTRES ARBOVIRUS

On rencontre aux USA d'autres encéphalites étroitement apparentées à l'EEE: **l'encéphalite de St Louis** (SLE) et **l'encéphalite équine de l'ouest** (WEE pour Western equine encephalitis). Parmi celles-ci, SLE est la plus fréquente, ayant causé environ 5000 cas de 1955 à 1985. Occasionnellement, des épidémies de SLE peuvent être observées, comme celle de 1975 qui a entraîné 1800 cas environ. Heureusement, elle est moins sévère que EEE. **L'encéphalite japonaise** était relativement commune au japon, mais sa diffusion fut enrayée par l'usage chez les porcs et les enfants d'un vaccin tué. L'arbovirose la plus connue est la **fièvre jaune**. Elle est à l'origine d'épidémie redoutables et étendues en Afrique et en Amérique. Elle est cependant absente en Asie, en dépit de la présence de vecteurs et d'hotes potentiels. L'impact dévastateur de la fièvre jaune sur l'armée américaine durant la guerre hispano-américaine déboucha sur les travaux classiques de Walter Reed portant sur l'étiologie de la maladie. Son succès dans l'identification d'un agent filtrant cause de la fièvre jaune fut la première preuve qu'un virus pouvait être à l'origine d'une maladie humaine. La vaccination humaine et surtout la lutte contre le moustique vecteur *Aedes aegypti* permirent de limiter la maladie.

Cependant, la fièvre jaune continue aujourd'hui d'être un problème sérieux de santé publique dans la plupart des pays d'Afrique de l'ouest et en Amérique, où le moustique n'a pas été éliminé. Une épidémie au centre du Nigeria en 1986 entraina la mort d'environ 5000 personnes durant les trois premières semaines qui suivirent son apparition. Les singes africains qui restent asymptomatiques après infection constituent le réservoir en Afrique. En revanche, le virus cause des épidémies dévastatrices chez les singes d'Amérique centrale et du sud. En conséquence, les épidémies de fièvre jaune sont en perpétuel mouvement sur ce continent.

La **dengue** est une autre arbovirose transmise par les mêmes moustiques. C'est l'arbovirose humaine la plus fréquente et elle touche la plupart des régions tropicales et subtropicales du monde. Heureusement, la mortalité induite est faible. Les manifestations cliniques comportent une montée soudaine de la fièvre, maux de tête, douleurs rétro-orbitaires et lombosacrées, souvent suivis d'une éruption généralisée. La période d'incubation peut durer jusqu'à 7 jours, et les voyageurs en zone d'endémie peuvent développer la maladie plusieurs jours après leur retour. Cette maladie diffère des autres arboviroses car ce n'est pas une zoonose. Elle est transmise directement d'individu à individu par des moustiques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique des arboviroses est difficile, à cause de l'absence de signes cliniques spécifiques. Le diagnostic de certitude nécessite soit l'isolement du virus ou la mise en évidence d'une montée du titre en anticorps durant la maladie. Les deux furent mis en évidence dans le cas de Mr R. Le virus EEE ne peut pas être, en routine, isolé du sang car la virémie est brève. L'isolement du virus à partir des tissus comme le cerveau ne doit être effectué que dans des

laboratoires satisfaisant aux normes appropriées de confinement afin de protéger les travailleurs de laboratoires et l'environnement.

Les test sérologiques pratiqués sur le sérum de Mr R. demontrèrent la présence d'anticorps spécifiques du virus par **la réaction de fixation du complément**. C'est une réaction très ancienne datant du début du siècle.

PROPHYLAXIE ET THÉRAPEUTIQUE

L'absence de thérapeutique pour ces maladies renforce l'importance de leur prévention. Dans les régions d'endémie, des programmes locaux de surveillance de la densité des vecteurs (moustiques) doivent être mis en place durant les saisons appropriées. Des campagnes d'incitations à la protection personnelle par le biais de produits répulsifs et de moustiquaires doivent périodiquement être effectuées. L'apparition d'un seul cas aux USA suffit à mobiliser la population et les organismes de santé publique. Des campagnes d'épandage d'insecticides par voie aérienne sont parfois mises en oeuvre, non sans soulever certaines controverses. Les contacts entre individus ne sont pas un problème car les arbovirus ne peuvent se transmettre directement.

Des vaccins dirigés contre de nombreux arbovirus à l'origine d'encéphalites sont soit disponibles soit en développement. La vaccination contre la fièvre jaune est à recommander aux voyageurs en zone d'endémie. Un vaccin vivant atténué procure une bonne immunité pendant les dix ans qui suivent l'injection.

Note de traduction: le vaccin contre la fièvre jaune s'administre en une injection au moins 10 jours avant le départ vers un zone à risque. Sa validité est de 10 ans.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Quels sont les types principaux de maladies causées par les arbovirus?
2. Comment le mode de transmission des arbovirus affecte leurs distributions géographique et climatique?
3. Quels sont les relations entre les humains, les chevaux et les oiseaux en matière d'épidémiologie des encéphalites à arbovirus?
4. Pourquoi est-il important aux USA de notifier tout cas de cheval atteint d'encéphalite virale durant les mois d'été?

LECTURES CONSEILLÉES

Hayes EB, Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Pediatr Infect Dis J 1992:11:311-317.

Monath TP. Flaviviruses. In: Fields BN, Knipe DM, eds. Virology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990:763-814.

Peters CJ, Dalrymple JM. Alphaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, eds. Virology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990:713-761.

Whitley RJ. Viral encephalitis. N Engl J Med 1990;323:242-250.

Paramyxovirus: rougeole, oreillons, virus lents et virus respiratoire syncytial

33

Stephen E. Strauss et Gregory A. Storch

La famille des *Paramyxoviridae* (Tableau 33.1) comprend de nombreux agents pathogènes importants qui infectent et endommagent l'appareil respiratoire et le système nerveux central. Par exemple, le genre *Paramyxovirus* de cette famille comprend le virus des oreillons et les virus parainfluenza. Avant le développement du vaccin vivant atténué contre les oreillons recommandé aux enfants à l'âge de 15 mois, les oreillons étaient à l'origine d'épidémies d'inflammation glandulaire (glandes salivaires, pancréas, testicules) et de méningoencéphalite associée. L'absence actuelle de vaccin efficace contre les virus parainfluenza, est à l'origine chaque automne d'épidémies de laryngotrachéites chez les enfants.

Ce chapitre traitera principalement de virus membres des deux autres genres de la Famille des *Paramyxoviridae*: le virus de la rougeole (*Morbillivirus*) et le virus respiratoire syncytial (**VRS**) (*Pneumovirus*). Le **VRS** est la cause majeure d'infections respiratoires graves chez les jeunes enfants. Il a été choisi pour une description détaillée en tant qu'exemple d'un agent pathogène important pour lequel les tentatives de développement d'un vaccin efficace ont toutes été infructueuses. Avant de développer les raisons qui l'expliquent, nous commencerons avec une histoire plus optimiste, celle de la rougeole.

CAS CLINIQUE

Mme S., une étudiante en journalisme, tomba malade juste avant les examens partiels de milieu d'année. Elle pensait pouvoir prendre quelques jours de repos pour profiter du printemps après ces examens, mais ceci paraissait fort compromis. Elle se sentait faible, avait de la fièvre, un nez qui coulait, une peau couverte de rougeurs. Le médecin de l'université lui dit qu'elle devait avoir la rougeole. « C'est absurde, pensa-t-elle, seuls les enfants ont la rougeole et je pense que je l'ai eu lorsque j'était petite. »

L'éruption apparut d'abord au niveau du cou et de la tête, puis s'étendit au tronc et aux extrémités en quelques jours. Au début, l'éruption était composée de rougeurs discrètes qui blanchissaient à la pression. Puis ces lésions fusionnèrent et prirent une coloration brunâtre.

Si vous aviez été le médecin de l'université, il aurait été de votre responsabilité d'établir un diagnostic de certitude en dépit des protestations de Mme M. et de

Tableau 33.1. Classification des paramyxovirus

Famille	
Paramyxoviridae	
Genres	
Pneumovirus	Virus respiratoire syncytial
Paramyxovirus	Virus des oreillons, virus parainfluenza
Morbillivirus	Virus de la rougeole, virus de la maladie de Carré

prendre certaines mesures pour s'assurer, dans le cas d'une rougeole confirmée, que la maladie n'aille pas diffuser dans le campus. Dans ce cas que devriez-vous connaître?

1. Etant donné la relative rareté de cette maladie aux USA, est-il raisonnable de considérer la rougeole comme un diagnostic probable?
2. Quelles informations peuvent être obtenues de l'histoire médicale de cette patiente, de ses signes physiques et des tests de laboratoires afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de rougeole?
3. Mme M. peut-elle avoir été atteinte par la rougeole plus jeune et être de nouveau infectée?
4. Quelles autres maladies sont associées à des éruptions cutanées et l'une d'entre elles pourrait-elle avoir un lien avec la pathologie de Mme M. ?
5. A quelles complications peut-on s'attendre chez Mme M. ou chez d'autres personnes?
6. Commment la transmission de la rougeole peut-elle être évitée?

Ces problèmes ainsi que quelques autres sont traités dans ce chapitre.

HISTOIRE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA ROUGEOLE

L'histoire de la rougeole est une des plus intéressantes et souvent sous-estimées de toutes les maladies infectieuses. Mis à part la peste, le choléra, le typhus et la variole, la rougeole a peut-être eu le plus grand impact sur les gens, sur le succès et les échecs de leur exploration, leur tentative de colonisation, leurs campagnes militaires et leur possibilité de vivre vieux. Curieusement, ces faits sont peu connus du grand public. La disponibilité d'un vaccin efficace a tellement réduit l'incidence de la rougeole dans les pays développés que nous avons rapidement oublié que c'est une des infections humaines les plus contagieuses. C'est toujours une des causes majeures de mortalité chez les enfants dans les pays en voie de développement.

La rougeole est une maladie ancienne. On attribue à un médecin musulman du 10ème siècle, Rhazes, les premières descriptions de cas. De nombreuses épidémies ont balayé l'Europe durant le Moyen-Age et la période de la réforme. La rougeole a accompagné les explorateurs et immigrants européens vers de nouvelles terres isolées, dans lesquelles les populations indigènes étaient sensibles à la maladie. L'épidémie de 1851 dans les îles Féroé proches du Groenland fut parmi les effets les plus dramatiques et démonstratifs de la rougeole dans des populations totalement sensibles. En 6 semaines, les 4000 habitants de cette région, sauf 5, contractèrent la rougeole. Des épidémies similaires furent responsables de la décimation des hawaiiens et d'autres populations isolées à leur premier contact avec des européens infectés.

L'étude de la rougeole subit une progression naturelle du terrain vers le laboratoire. Dans les premiers temps de l'investigation scientifique, Home démontra, vers le milieu du 18ème siècle, que la rougeole pouvait être transmise

par le sang d'individus infectés. Ces résultats furent confirmés en 1905 et étendus quelques années plus tard au travers de transmissions expérimentales aux singes. En 1954, Enders et Peebles réussirent à cultiver le virus de la rougeole sur des cellules. Ceci ouvrit la route aux études de biologie moléculaire du virus de la rougeole ainsi qu'au développement important d'un vaccin à virus vivant et atténué.

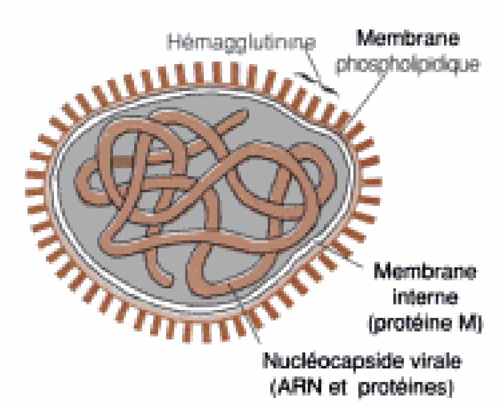


Figure 33.1. Représentation schématique du virus de la rougeole.

LE VIRUS DE LA ROUGEOLE

La maladie est causée par le virus de la rougeole, un *Morbillivirus* de la famille des *Paramyxoviridae* (Tableau 33.1). Les membres de cette famille de virus ont des formes très différentes. Le génome viral, composé d'ARN est contenu dans une nucléocapside de symétrie hélicoïdale entourée d'une bicouche lipidique en guise d'enveloppe (Fig. 33.1). La surface est garnie de glycoprotéines qui font saillies.

Le virus de la rougeole présente un ARN génomique simple brin, non segmenté et de polarité négative (Fig. 33.2). Les ARNm monocistroniques, transcrits à partir de l'ARN génomique, sont traduits en protéines virales. Le virus se réplique dans le noyau, ce qui est rare pour les virus à ARN qui se repliquent plus fréquemment au niveau du cytoplasme. Les protéines d'enveloppe du virus de la rougeole sont constituées seulement d'hémagglutinines, alors que des activités d'hémagglutinine et de neuraminidase sont présentes dans l'enveloppe du virus des oreillons (Fig. 33.1). Ces protéines sont dénommées d'après leur propriétés biologiques facilement identifiables. Elles sont décrites plus en détail dans le chapitre sur le virus influenza (Chapitre 35).

Le virus de la rougeole possède une autre protéine connue sous le nom de protéine **F** (pour fusion). Elle procure au virus la capacité de faire **fusionner les membranes entre-elles**. Il est probable que la protéine F participe à la fusion du virus infectieux avec la membrane cellulaire. Dans un deuxième temps, son expression à la surface des cellules infectées permet la fusion des cellules adjacentes. Ceci entraîne la formation de **cellules géantes** ou syncytia (Fig. 33.3) caractéristiques de l'infection par le virus de la rougeole (une discussion sur une protéine analogue chez le virus VRS se trouve dans le chapitre traitant de ce virus). Le virus de la rougeole contient aussi une protéine **M** (pour matrice) en position interne de l'enveloppe virale. Cette protéine participerait à l'enveloppement correct des nucléocapsides et serait nécessaire à la diffusion des virions fils aux cellules adjacentes. D'autres protéines virales internes, une protéine L (pour « large ») et une polymérase (P) participent à la transcription et à la réplication du génome. La réplication du virus de la rougeole n'est pas seulement caractérisée par la formation de syncitia mais aussi par l'apparition d'inclusions éosinophiles dans le cytoplasme et le noyau. Ces inclusions sont constituées de protéines agrégées qui gardent la coloration rouge donnée par l'éosine présente dans les bains de coloration des lames de tissus.

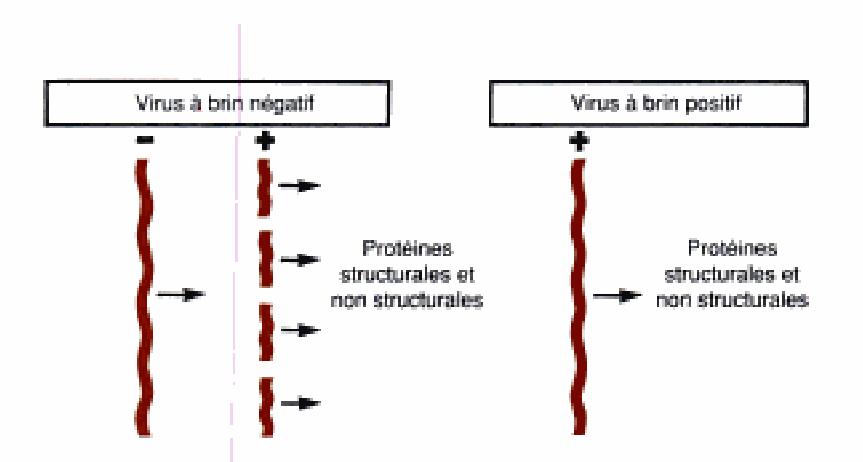


Figure 33.2. Transcription et traduction des gènes des virus à brins d'ARN négatif et positif.



Figure 33.3. Formation de cellules géantes (syncytium) dans la pneumonie due à la rougeole.

EPIDÉMIOLOGIE

Que devriez-vous connaître pour considérer ou éliminer la possibilité que Mme M. puisse avoir contracté la rougeole? Premièrement, a-t-elle été vaccinée ou a-t-elle déjà eu la rougeole? Avant la mise en place des programmes de vaccination aux USA, la rougeole atteignait surtout les enfants âgés de 5 à 6 ans et Mme M. était peut-être trop jeune pour se souvenir de ses maladies d'enfant. Un parent plus âgé pourrait s'en souvenir; un simple appel téléphonique pourrait résoudre ce problème. En fait, ce type de souvenir est souvent peu fiable et il est souvent plus utile d'obtenir la confirmation d'une vaccination durant l'enfance. Cette information est maintenant demandée aux nouveaux arrivants par les services de santé des universités américaines. Deuxièmement, il serait intéressant de demander à Mme M. si elle a été récemment en contact avec un malade. Cependant les patients ne sont habituellement pas attentifs à l'exposition à la rougeole tant que plusieurs cas ne sont pas identifiés.

L'infection est très contagieuse, de façon maximale durant les 2 à 3 jours qui précèdent l'éruption. Des expérimentations faites avec des aérosols contenant des virus ont montré que la maladie pouvait être transmise par inhalation. Ainsi, la contamination de Mme M. peut-elle résulter d'un inoculum rencontré dans un ascenseur, un bus ou n'importe où. Pour les besoins de l'exposé, nous conviendrons que d'autres cas de rougeole ont été identifiés récemment dans l'université de Mme M.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Le virus de la rougeole est inhalé lors de l'exposition à des individus infectés. Le virus se réplique dans les cellules de l'épithélium respiratoire et environ 3 jours plus tard, apparait la virémie qui entraîne l'infection de sites éloignés: les poumons, les tissus lymphoïdes des amygdales, les ganglions lymphatiques, le tractus gastro-intestinal et la rate. Après quelques jours, une deuxième vague de virus est produite dans la circulation sanguine à partir de ces sites, entraînant les symptômes les plus importants et l'éruption cutanée. Les infections qui comme la rougeole, présentent plusieurs cycles réplicatifs et s'étendent localement puis se généralisent à partir du site d'inoculation, montrent des durées d'incubation d'au moins 10 à14 jours. Les infections qui ne se manifestent qu'au niveau ou à proximité du site d'inoculation (virus herpes et virus de la grippe) et ne se disséminent pas dans l'organisme ont des incubations plus courtes (2 à 7 jours).

LÉSIONS

La plupart des lésions associées à l'infection par le virus de la rougeole peuvent être reliées directement à l'invasion virale et à **l'effet cytopathique dans les tissus** (Fig. 33.4). Il semble cependant que certaines des atteintes caractéristiques de la maladie puissent être attribuées à la réponse du système immunitaire au virus. La rougeole est à l'origine de l'**énanthème** viral classique (lésions des membranes des muqueuses) dans la bouche appelés **taches de Koplik**, ainsi qu'un **exanthème** diffus (lésions externes maculopapuleuses), l'éruption cutanée typique. Les biopsies des lésions de rougeole montrent de l'antigène et des particules virales dans les tissus, mais ce qui frappe surtout c'est l'intense réponse inflammatoire avec oedème et infiltration par des cellules mononucléaires. Les enfants immunodéprimés ne développent parfois pas d'éruption, suggérant que la réponse inflammatoire est à l'origine des lésions cutanéo-muqueuses.

Les réponses immunitaires humorales et cellulaires modulent l'apparition de l'infection rougeoleuse aiguë. L'administration d'immunoglobulines spécifi-

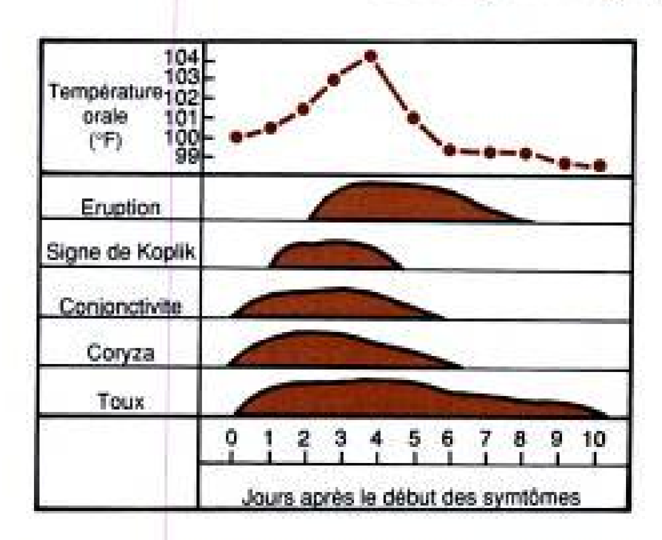


Figure 33.4. Signes et symptômes dans la rougeole.

ques de la rougeole à des individus sensibles peu de temps après l'exposition au virus favorise l'infection. En revanche, la réponse immunitaire de type cellulaire est probablement la principale composante assurant la protection contre de graves infections ainsi que la réinfection par le virus de la rougeole. Les patients agammaglobulinémiques supportent bien l'infection, alors que ceux atteints de déficits acquis ou congénitaux de l'immunité cellulaire, par exemple ceux associés aux leucémies aiguës, sont sujets à des infections graves, voire fatales. La réplication virale et la diffusion dans l'organisme sont très importantes et entraînent une pneumonie fulminante avec défaillance respiratoire et mort.

L'infection par le virus de la rougeole lui-même, entraîne une dépression de l'immunité cellulaire. Durant l'infection, les patients présentent un risque accru de réactivation d'infections herpétiques et de tuberculose et perdent leur hypersensibilité vis-à-vis de la tuberculine et d'autres antigènes.

Quelles sont les réponses de l'hôte à la rougeole?

L'infection aiguë par la rougeole est presque toujours symptomatique et s'accompagne inévitablement d'une réponse immunitaire chez les patients immunocompétents. Les IgM se développent dans la semaine qui suit les signes cutanés et persistent pendant plusieurs semaines ou mois. Les IgG peuvent être détectées dans le serum peu de temps après les IgM; elles atteignent un pic en quelques semaines et décroissent par la suite, tout en persistant tout au long de la vie. Les IgA secrétoires sont détectables dans les secrétions nasales. Une réponse immunitaire spécifique médiée par les lymphocytes peut être mise en évidence lors de la phase aiguë de l'infection. Il en va de même pour l'interféron qui décline rapidement pendant la convalescence. L'immunité cellulaire persiste pendant toute la vie; ainsi Mme M. n'a-t-elle probablement jamais reçu de vaccin ni contracté la maladie durant son enfance.

DIAGNOSTIC

L'aspect classique rougeoleux (**éruption morbilliforme**) ajouté à la notion de contact permet de porter un diagnostic sur le seul aspect clinique avec une bonne probabilité de réussite (Fig. 33.5). Il existe néanmoins d'autres façons plus précises de porter un diagnostic de rougeole et il faut les utiliser lorsque les signes cliniques ou les commémoratifs sont douteux.

Le diagnostic de certitude est basé sur l'isolement du virus. Ce dernier peut être retrouvé à partir des secrétions nasopharyngées, du sang et des urines entre le moment de l'apparition des symptômes et le deuxième ou troisième jour du rash. Cette procédure est coûteuse et n'est pas disponible en routine. Ainsi la plupart des cliniciens se basent-ils sur les données sérologiques.



Figure 33.5. Eruption classique, écoulements nasaux et conjonctivite chez un enfant atteint de rougeole.

Un serum collecté précocement (durant la phase aiguë) contient déjà des IgM, en quantité mesurable, dirigées contre les antigènes viraux mais peu ou pas d'IgG anti-virales. L'évolution rapide de la réponse humorale envers les protéines du virus de la rougeole débouche sur une élévation rapide du titre en IgG anti-rougeole qui peut être mise en évidence 2 à 4 semaines après le début de la maladie. Ainsi peut-on identifier la plupart des rougeoles. Plusieurs tests sérologiques sont disponibles. Les plus utilisés sont l'inhibition de l'hémagglutination (IHA) et le test immunoenzymatique (ELISA, cf chapitre 55). Des tests de détection des IgG anti-virus de la rougeole sont disponibles et permettent de porter un diagnostic à partir d'un simple échantillon de sang obtenu durant la phase précoce de la maladie.

En tant que médecin du service de santé, vous pouvez confirmer le diagnostic de Mme M. en testant la présence d'IgM anti virus de la rougeole dans son sérum. Vous pouvez aussi tester en parallèle deux sérums prélevés à deux semaines d'intervalle. Une augmentation d'un facteur 8 du titre du sérum en IHA, par exemple de 1:8 à 1:64, permet de confirmer le diagnostic. Les résultats précédents signifient qu'il existait déjà dans le premier sérum une quantité suffisante d'anticorps pour pouvoir être détectée même après une dilution au 1:8; dans le sérum de convalescence, il y avait tant d'anticorps qu'ils pouvaient encore être détectés après que ce sérum soit dilué 64 fois.

COMPLICATIONS

Les personnes immunologiquement compétentes présentent peu de complications. Cependant l'infection rougeoleuse est plus sévère chez les adultes que chez les enfants. Chez certains enfants, l'infection peut être grave. L'infection entraîne un affaiblissement général. Les complications les plus fréquentes sont des surinfections de l'oreille moyenne et des poumons par des pneumocoques, staphylocoques ou méningocoques. Les atteintes des tissus de l'appareil respiratoire rendent les patients plus sensibles aux surinfections bactériennes. La pneumonie est la cause majeure d'hospitalisation dans les cas de rougeole. Elle peut être particulièrement grave quand le virus lui-même en est la cause (pneumonie à cellules géantes).

Environ 1 enfant sur 1000 atteints de rougeole présente des complications neurologiques. En général, ces symptômes apparaissent plusieurs jours après la disparition de l'éruption cutanée et sont consistués de fièvre, de maux de tête, d'irritabilité, de confusions et d'attaques d'apoplexie. La plupart des patients survivent à cet épisode de méningo-encéphalite, mais des séquelles de surdité, de retard mental et des troubles du comportement persistent de façon permanente.

Les décès qui sont rares dans les pays industrialisées, proviennent surtout des complications touchant les poumons et le système nerveux central. Dans les pays en voie de développement, la rougeole est une cause majeure de mortalité. Elle tue des dizaines de milliers d'enfants chaque année. Elle reste une des priorités majeures des programmes internationaux de santé publique. Il y a plusieurs raisons expliquant l'importante prévalence de la rougeole dans le tiers monde. Premièrement, bien qu'il existe un vaccin efficace envers les souches circulant dans le monde qui restent stables dans le temps, son prix est élevé et dépasse le faible budget de santé publique de nombreux pays. Deuxièmement, ce vaccin est vivant. Pour garder son efficacité, il nécessite donc un respect absolu de la chaine du froid du producteur au patient. C'est un deuxième obstacle à son utilisation dans les pays en voie de développement. Troisièmement, les outils modernes de diagnostic et de thérapeutique, nécéssaires à la limitation des complications, ne sont souvent pas disponibles. Enfin et principalement, les enfants de ces pays ont

des capacités de défenses immunitaires amoindries. La malnutrition diminue les réponses immunologiques (Chapitre 74) et un mauvais niveau d'hygiène favorise les surinfections microbiennes de la peau et du tractus respiratoire.

Note de traduction: lorsque la rougeole est associée à une avitaminose A, on observe parfois des complications d'ulcération de la cornée et une perte de la vue.

PRÉVENTION

Si l'on considère que notre patiente, Mme M., a la rougeole, il est probable qu'elle ait déjà exposé d'autres personnes au virus dans l'école ou ailleurs. Est-il possible de stopper la transmission dans son entourage? Oui. Nous avons noté plus haut que les immunoglobulines sériques pouvaient modifier l'infection par le virus de la rougeole. Elles sont administrables aux individus exposés qui risquent des complications. Ceci inclut les enfants âgés de moins de 1 an et spécialement ceux atteints de leucémie ou d'autres troubles associés à une atteinte importante de l'immunité à médiation cellulaire.

Le vaccin contre la rougeole est cependant d'une efficacité plus importante. Plusieurs types de vaccins ont été développés. Le premier est un vaccin inactivé. Il procure une protection limitée et ne fait qu'atténuer la symptomatologie de la maladie. **Le syndrome atypique de rougeole** qui en résulte présente de nombreuses caractéristiques cliniques, qui le différencient du syndrome classique. La rougeole atypique atteint les jeunes adultes et adolescents et est difficile à diagnostiquer car l'exanthème présente une apparence très variable et les complications pleuro-pulmonaires sont fréquentes. Seuls les anticorps neutralisant le virus limitent la diffusion du virus de la rougeole aux cellules non infectées. Ainsi le vaccin inactivé n'induit que peu d'anticorps dirigés contre la protéine F (fusion) mais des titres élevés contre l'hémagglutinine. Or ce sont les anticorps dirigés contre la protéine F qui empêchent la diffusion du virus de cellules à cellules. Ceci explique pourquoi le vaccin tué n'induit qu'une protection partielle.

Un vaccin vivant atténué est bien toléré et induit une immunité durable. Le vaccin rougeole est habituellement administré avec ceux des oreillons et de la rubéole, tous constitués aussi de virus vivants atténués (voir chapitre 44). Les recommandations indiquent qu'ils doivent être donnés à l'âge de 15 mois. La raison de ce choix est intéressante. La plus grande partie des anticorps maternels dirigés contre le virus de la rougeole disparaissent de la circulation sanguine de l'enfant à l'âge de 1 an. Seule une petite proportion des enfants de cet âge possède encore suffisament d'anticorps maternels résiduels pour engendrer une réponse immunitaire correcte. Cependant ils ne développent pas encore une réponse suffisamment importante. Ainsi l'âge de 15 mois a-t-il été préféré. Le problème de cette vaccination retardée est qu'elle laisse sans défense une proportion importante des enfants pendant au moins un laps de temps de 3 mois. En cas d'épidémie, l'âge de vaccination devient 6 mois avec une dose de rappel à 15 mois.

La vaccination contre la rougeole est une réussite. Elle constitue un modèle de prévention efficace pour les infections virales (fig. 33.6). Les épidémies observées aux USA et dans les pays développés proviennent d'une couverture vaccinale insuffisante de la population. Aux USA, les Centres de Contrôle des Maladies (CDC) ont demandé une vaccination générale et la plupart des états exigent maintenant la vaccination des enfants avant leur acceptation dans les écoles primaires. L'éradication de la rougeole peut être atteinte et cet objectif a été adopté par les autorités sanitaires de nombreux pays. Cependant ces récentes années ont montré une résurgence de l'incidence de la rougeole. L'apparition d'épidémies chez des patients d'âge scolaire (collèges et lycées) reflète probable-

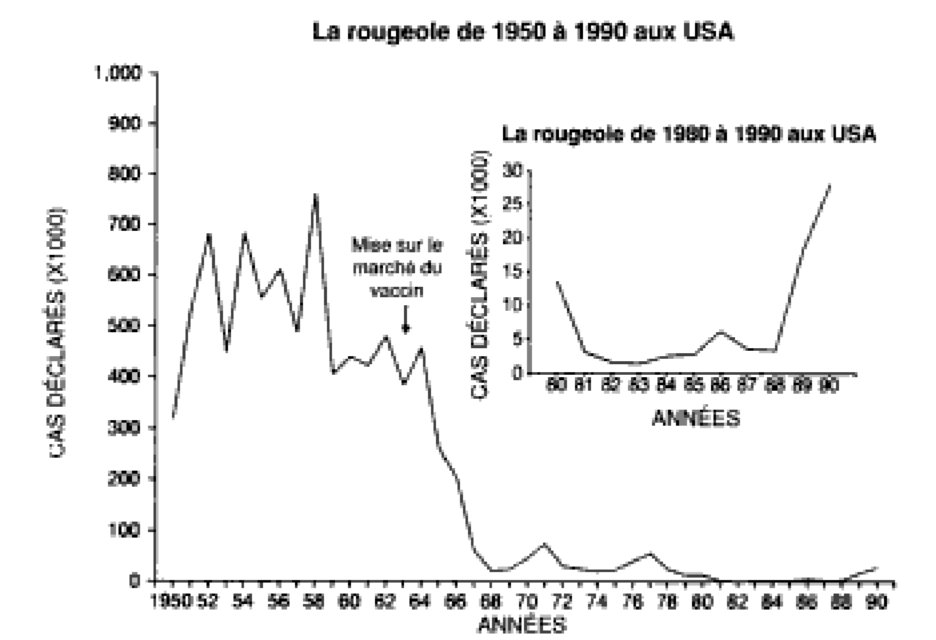


Figure 33.6. Cas de rougeole déclarés de 1950 à 1990 aux USA montrant une chute de l'incidence depuis l'introduction du vaccin et l'augmentation récente.

ment les effets combinés d'une immunisation non adéquate (par exemple vaccination à un trop jeune âge), d'une absence d'immunisation pour certains individus et de quelques échecs occasionnels de vaccination. Ces observations débouchent sur les mesures suivantes aux USA. Tous les individus nés après 1956 doivent recevoir deux doses de vaccin contre la rougeole. L'année 1956 a été choisie comme seuil, car la plupart des individus nés avant cette date ont montré une immunité résultant de l'infection naturelle par la rougeole. L'apparition continuelle dans les villes de cas de rougeole chez les enfants d'age pré-scolaire reste préoccupante. Ces épisodes de rougeole seront éliminés par des efforts renouvelés envers la vaccination des populations desavantagées en leur favorisant l'accès à des sytèmes de soins adéquats.

En tant que médecin du service de santé de l'Université, vos responsabilités débordent largement du simple diagnostic et du traitement de la pathologie de Mme M. Vous êtes obligés de déclarer sa maladie aux autorités de santé de l'Etat qui surveillent toute nouvelle apparition de cas. Encore plus important, vous devrez vérifier que les mesures, pour identifier sur tout le campus les contacts potentiels de Mme M. et toutes les personnes potentiellement sensibles, ont bien été prises. Dans tous les cas où l'évidence d'une immunité préexistante ne peut être obtenue, la vaccination est nécessaire.

Note de traduction: En France, la vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée de façon indiscriminée pour les garçons et les filles à partir de 12 mois. La vaccination contre la rougeole doit être pratiquée plus tôt, à partir de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec les oreillons et la rubéole. En cas de menace d'épidémie dans une collectivité d'enfants, on peut vacciner tous les sujets supposés réceptifs, de plus de 9 mois. Une deuxième vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 11-13 ans pour les filles et les garçons est introduite afin d'éviter dans les années à venir l'émergence d'épidémies chez de jeunes adultes.

Actuellement, la couverture vaccinale nationale des enfants à l'âge de 2 ans est de 80%. La maladie n'évolue plus sur un mode endémique mais épidémique. L'âge moyen des cas augmente et se situe environ à 9 ans.

LA PANENCÉPHALITE (OU LEUCOENCÉPHALITE) SUBAIGUE SCLÉROSANTE ET LES INFECTIONS À VIRUS LENTS

Les infections dites à **virus lents** consistent en une apparition progressive et lente (des mois voire des années) de la maladie après l'infection par le virus. Elles

doivent être distinguées des infections virales chroniques comme celles associées aux virus de l'hépatite B (chapitre 40) dans lesquelles le virus peut rester latent pendant des décades avant d'être réactivé.

Une infection à virus lent n'est ni reconnaissable ni détectable pendant longtemps jusqu'à ce qu'elle engendre des troubles progressant lentement mais dont l'issue est toujours fatale. Les infections à virus lent les plus étudiées chez l'homme entraînent la dégénérescence du système nerveux central et comprennent le Kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et la **panencéphalite subaigue sclérosante** (PESS). Le Kuru et la MCJ sont causés par des agents transmissibles non-conventionnels (ATNC), ce qui signifie que leur nature exacte n'est pas encore définie.

Note de traduction: Le Kuru, la MCJ et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) sont dus à des ATNC appelés prions.

La PESS est causée par le virus de la rougeole et est la mieux connue de toutes les infections à virus lents. Bien que rare, la PESS a capté l'attention de la communauté médicale et scientifique. C'est une maladie neurologique dégénérative à progression lente, inéluctable et non curable, qui est caractérisée par une atteinte et une démyélinisation de nombreuses zones du cerveau. La mort survient généralement dans les deux ans qui suivent le début de la maladie. La diminution de l'incidence de la PESS a suivi la chute du nombre de cas de rougeole après l'introduction du vaccin rougeole (Fig. 33.6).

La PESS apparaît plusieurs années après l'infection initiale par le virus de la rougeole et est moins fréquente chez les individus qui ont reçu du vaccin rougeole vivant. La pathogénie de la PESS est associée à un virus modifié. La protéine M du virus, impliquée dans l'assemblage du virus, est mutée. Son expression anormale ne permet pas la libération de particules virales infectieuses. Le virus peut être détecté dans le cerveau des patients mais sa réplication dans le tissu nerveux d'origine, dans les cellules en culture et chez des animaux infectés expérimentalement est anormale.

LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS)

L'infection par le VRS, un cousin du virus de la rougeole, est bien connue des pédiatres. Sa manifestation clinique la plus caractéristique est la bronchiolite, une inflammation des bronchioles terminales. En raison de sa morbidité importante et de la mortalité significative (environ 4500 décès par an aux USA), l'infection par le VRS nécessite le développement d'un vaccin. Les efforts de développement d'un vaccin efficace chez l'homme ont jusqu'ici été vain.

CAS CLINIQUE

Un enfant agé de 4 mois devint subitement capricieux et fut atteint d'écoulements nasaux et d'une légère fièvre. Le lendemain ces parents appelèrent le pédiatre car il présentait des difficultés respiratoires. L'examen clinique montra une obstruction nasale, une fréquence respiratoire de 60 par minute, une légère inflammation nasale et des signes de tirage. L'auscultation pulmonaire révéla des râles dispersés et sibilants. Une radiographie aux rayons X indiqua une hyperdilatation et une infiltration des poumons. Le bébé fut admis à l'hôpital, placé sous une tente à oxygène et perfusé. Il fut procédé à une aspiration bronchique. Son état s'améliora au bout de 48 heures et il rentra chez lui. Ses symptômes disparurent graduellement en 7 jours. Une coloration par immunofluorescence des secrétions nasales obtenues au jour d'admission montra la présence d'antigènes du ***virus respiratoire syncytial*** *et 3 jours plus tard le virus fut isolé en culture cellulaire.*

LE VRS

Le VRS est un virus à ARN négatif simple brin et non segmenté. Le génome entier a été cloné et séquençé. A l'inverse du virus de la rougeole (ou des virus influenza ou parainfluenza), aucune activité d'hémagglutinine n'a été identifiée.

Deux glycoprotéines virales sont présentes à la surface des virions. La plus grande glycoprotéine ou G est responsable de l'attachement du virus à la cellule hôte. L'autre, la protéine de fusion ou F entraîne la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire permettant l'entrée du virus. La protéine F induit aussi la fusion des membranes des cellules infectées. Le nom du VRS provient de sa capacité à entraîner la formation de syncytia ou cellules fusionnées multinuclées.

Le VRS montre peu d'hétérogénéité antigénique contrairement aux rhinovirus et aux virus influenza. Cependant des études récentes ont défini deux groupes distincts A et B ainsi que des sous-groupes à l'intérieur de chaque groupe. Les groupes A et B coexistent dans de nombreuses parties du monde. Les relations entre cette diversité antigénique, l'immunologie et la pathogénie de l'infection par le VRS ne sont pas connues. Cependant certaines études tendraient à prouver que les infections causées par les virus du groupe A sont plus sévères.

EPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie du VRS a été très étudiée. Le virus a été retrouvé dans toutes les parties du monde où il a été recherché. Dans les pays à climat tempéré, il engendre une maladie saisonnière, avec des épidémies chaque hiver et une quasi-absence de cas durant l'été. La plupart des infections sont symptomatiques, mais seulement 1% d'entre elles sont suffisament sévères pour nécessiter une hospitalisation. Le taux de mortalité des cas hospitalisés est inférieur à 5%. Il est supérieur chez les patients à risques, spécialement chez ceux qui présentent une maladie cardiaque congénitale, dysplasie broncho-pulmonaire liée à une prématurité, une maladie neuromusculaire ou un déficit immunitaire.

La seule source connue de VRS est constituée des humains infectés qui excrétent le virus dans les sécrétions nasales. Comme pour les rhinovirus, la transmission s'effectue par la contamination des mains avec du virus issu des sécrétions. Les particules d'aérosols jouent un rôle mineur dans la transmission. Dans une expérimentation classique, des volontaires en contact physique étroit avec des enfants infectés par le VRS ont été plus fréquemment infectés que ceux qui étaient restés 2 m à l'écart (Tableau 33.2).

DIFFUSION, MULTIPLICATION ET PATHOGÉNIE

L'infection s'étend progressivement le long de la muqueuse respiratoire à partir du site initial d'infection. Ce processus est principalement dû à la transmission du virus de cellule en cellule. Il est possible que l'aspiration de sécrétions contaminées par du virus accélère le processus. Il n'y a pas de manifestation clinique significative de la diffusion du virus vers d'autres sites.

Les infections sévères par le VRS présentent une des deux formes cliniques suivantes, parfois associées: (a) bronchiolite et (b) pneumonie. Un enfant atteint de bronchiolite a des difficultés à respirer et une obstruction fonctionnelle des

Tableau 33.2. Transmission du virus respiratoire syncytial

Individus en contact	Par étreintes [a]	Par contact direct [b]	Dans la même pièce [c]
Exposés	7	10	14
Infectés	5	4	0
Durée d'incubation	4 jours	5,5 jours	

[a] contacts étroits avec l'enfant infecté
[b] auto-inoculation après avoir touché des surfaces contaminées par les secrétions des enfants
[c] assis 2 m à l'écart de l'enfant infecté

voies respiratoires qui ressemble à de l'asthme. La respiration est bruyante avec des sifflements. Comme indiqué dans l'exposé du cas, la radiographie aux rayons X montre une hyperdilatation des poumons due à l'air bloqué et parfois des infiltrats dans les deux poumons. Chez l'enfant atteint de pneumonie, les infiltrations sont plus visibles. Les sifflements et la dilatation peuvent être présents mais de manière moins proéminente que dans la bronchiolite. Dans les deux formes cliniques, des lésions inflammatoires et oedémateuses des voies respiratoires sont observées.

Les prélèvements nécropsiques montrent une nécrose des cellules épithéliales qui bordent les petites bronchioles. Il y a aussi une infiltration lymphocytaire de l'épithélium de la muqueuse et une sécrétion muqueuse accrue. Les fibres élastiques et les tissus musculaires sous-jacents ne sont pas atteints. Dans les cas de pneumonie, une atteinte des cellules alvéolaires qui sont gonflées et une inflammation interstitielle des alvéoles accompagnent les lésions de bronchiolite.

La bronchiolite peut être distinguée de l'asthme car elle atteint principalement les enfants âgés de 2 à 8 mois chez lesquels les fibres musculaires lisses bronchiques ne sont pas complètement développées. La contraction des fibres lisses est donc moins importante que dans l'asthme. Si une bronchiole est complètement obstruée, la portion de poumon qu'elle dessert peut se collater. Si l'obstruction est incomplète, un bouchon se crée à l'expiration entraînant une hyperdilatation de la portion pulmonaire distale. Ce processus s'accompagne d'une incoordination de la ventilation et de l'irrigation sanguine des poumons, entraînant une baisse d'oxygénation et des efforts importants pour la respiration.

Dans la plupart des cas, l'infection est contrôlée et une amélioration apparaît au bout de quelques jours. Cependant dans les cas graves observés chez les enfants déjà affaiblis par d'autres affections, ceci peut entraîner une défaillance respiratoire allant jusqu'au décès de l'enfant s'il ne bénéficie pas d'une ventilation assistée. Les risques d'association entre un épisode de bronchiolite sévère pendant l'enfance et des troubles chroniques pulmonaires ultérieurs ont été étudiés. Des enfants atteints de bronchiolite ont une probabilité plus importante d'avoir des épisodes de sifflements en grandissant, mais les liens entre la bronchiolite dans l'enfance et les maladies chroniques des poumons chez l'adulte restent hypothétiques.

Des doutes ont été émis concernant le rôle du sytème immunitaire dans la protection vis-à-vis de l'infection par le VRS. De nombreux patients présentent des réinfections successives indiquant que l'immunité est incomplète. Enfin, les enfants sont souvent infectés alors qu'ils possèdent encore des anticorps neutralisants d'origine maternelle. Néanmoins, il existe maintenant de plus en plus d'arguments en faveur du rôle du système immunitaire dans la protection. Des enfants atteints de déficits immunitaires sévères congénitaux ou acquis développent des formes d'infections graves et prolongées. Les enfants qui présentent des taux élevés d'anticorps anti VRS dans leur sérum ont moins de risques de présenter des complications pulmonaires basses que les enfants qui ont des taux faibles. Enfin, chez les animaux de laboratoire, l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre les glycoprotéines du VRS ou l'inoculation d'un virus de la vaccine recombinant exprimant ces antigènes éliminent les complications pulmonaires basses (bien qu'elles n'éliminent habituellement pas l'infection nasale).

Les mécanismes immunitaires contribuent-ils aux manifestations cliniques de l'infection par le VRS? Ceci est suggéré par analogie avec l'asthme qui implique la libération de médiateurs inflammatoires bronchoconstricteurs sous la dépendance du système immunitaire. Des niveaux élevés d'histamine et d'IgE dirigées contre le VRS ont été trouvés dans les sécrétions nasales des enfants

atteints de bronchiolite due au VRS. Une expérience des années 1960 avec un vaccin expérimental inactivé suggère aussi le rôle de ces mécanismes. Les enfants qui avaient reçu ce vaccin présentaient une forme aggravée de la maladie après infection naturelle. On sait maintenant que l'administration du vaccin tué ne stimulait qu'une réponse à médiation humorale partielle contre le virus, du même ordre que celle décrite pour les premiers vaccins contre la rougeole. Les réponses immunitaires étaient insuffisantes pour limiter la croissance et la diffusion virale, mais entraînaient néanmoins une atteinte tissulaire d'origine immunitaire en cas d'infection.

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Le VRS est un candidat de choix pour le développement d'un vaccin, étant donné sa prévalence et son importante morbidité. Récemment, le clonage d'ADN complémentaires des différents gènes a relancé les études dans ce domaine. En insérant ces gènes clonés dans le vecteur virus de la vaccine (chapitre 42), il a été possible de montrer qu'une réponse immunitaire dirigée contre les glycoprotéines F ou G pouvait protéger des animaux de laboratoire comme la souris et le rat d'une épreuve par le VRS. La réponse immunitaire contre la protéine F possède un large spectre, celle contre la protéine G est spécifique du groupe de VRS (A ou B) utilisé pour l'immunisation. L'évaluation de ces vaccins composés des protéines F et/ou G produites en clonant les gènes du VRS dans des vecteurs d'expression est en cours. Une approche particulière a consisté en la production d'une protéine hybride composée des domaines extracellulaires des protéines F et G.

Dans le domaine du traitement, une nouvelle ère a débuté avec l'introduction de la ribavirine comme drogue antivirale pour traiter les cas graves d'infection par le VRS (Chapitre 43). Ce médicament est administré par aérosols et est généralement réservé aux enfants dont l'état général est déficiant, particulièrement chez ceux présentant des affections chroniques des poumons dues à une immaturité des tissus ou à une maladie cardiaque congénitale.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Quels sont les effets du VRS et du virus de la rougeole sur les tissus infectés?
2. Décrire le cycle de réplication du virus de la rougeole.
3. Discuter le rôle des réponses immunitaires envers les *Paramyxoviridae*.
4. Quels sont les problèmes associés à la vaccination contre la rougeole et le VRS?
5. Comment pourrait-on éradiquer la rougeole ?

LECTURES CONSEILLÉES

Hall WR, Hall CB. Atypical measles in adolescents: evaluation of clinical and pulmonary function. Ann Intern Med 1979;90:882-886.

Katz SL, Krugman S, Quinn TC. International symposium on measles immunization. J infect Dis 1983;5:389-625.

McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, et al. Virology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990:1045-1072.

Morgan EM, Rapp F. Measles virus and its associated diseases. Bacteriol Rev 1977;41:636-666.

Norby E, Oxman MN. Measles virus. In: Fields BN, Knipe DM, et al. Virology, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990:1013-1044.

La rage

34

George M. Baer

La rage a toujours inspiré la terreur dans les sociétés humaines. En effet, à quelques rares exceptions près, tous les gens mordus par un animal enragé et qui développent des symptômes, meurent par la suite dans un tableau clinique effrayant. Dans les pays développés, la maladie chez le chien a été contrôlée par l'utilisation de vaccins et par conséquent les cas humains deviennent très rares. Néanmoins la surveillance reste d'actualité dans ces pays, car le virus rabique est trouvé communément dans une variété d'animaux sauvages (incluant les renards, les mouffettes, les ratons laveurs et les chauves-souris insectivores). Un nombre limité de pays sont indemnes, principalement des pays insulaires comme le Royaume Uni, l'Australie, le Japon, Taiwan et la plupart des petites îles des Caraïbes. La rage est encore fréquente dans de nombreux pays en voie de développement où la rage canine persiste et des milliers d'individus sont traités à la suite d'une contamination potentielle par des animaux enragés, principalement les chiens.

Ce chapitre présentera la distribution de la rage dans le monde, les vecteurs animaux, l'excrétion du virus par ces animaux, le diagnostic de la maladie, et le traitement des personnes exposées (y compris la question cruciale: traiter ou non).

CAS N°1

Alors que Mr V., docker âgé de 38 ans, rentrait à pied chez lui dans la banlieue de Seattle, Washington, il fut soudainement attaqué par un chien brun de taille moyenne qui le mordit au mollet droit et ne le lacha qu'après administration de coups répétés. Le chien s'enfuit ensuite. Mme V. lava les nombreux points de morsure de son mari lorsqu'il arriva chez lui. Mr et Mme V. étaient tous les deux sensibilisés au problème de la rage et appelèrent les autorités sanitaires du département. Il leur fut dit qu'il n'y avait plus de rage canine dans l'état de Washington depuis plusieurs dizaines d'années et seulement deux cas de rage chez des animaux terrestres; seulement deux chauves-souris furent déclarées enragées dans la dernière décade. On conseilla au couple de ne pas s'inquiéter du risque rabique.

Mme V. posa à son médecin de famille les questions suivantes:

1. Mr V. aurait-il du être traité pour la rage?
2. S'il avait été mordu par une chauve-souris qui s'était échappée, le traitement aurait-il été différent?
3. A-t-il consulté les bonnes personnes durant sa recherche de conseils thérapeutiques?

CAS N°2

Mr R., un entomologiste de 22 ans, fut mordu à l'index droit par une chauve-souris dans une caverne à Mercedes au Texas. Il ne se fit pas soigner en dépit de conseils pressants de la part de ses amis. Quarante huit jours plus tard, il se plaignit de

faiblesse à la main droite et se présenta aux urgences; sur la base d'antécédents de coupure avec une nageoire de poisson chat en début de semaine, il reçut un traitement antitétanique et antibiotique.

Quelques jours plus tard, Mr R. fut admis à l'hopital dans une unité de soins intensifs avec un diagnostic d'entrée d'encéphalite ou de tétanos à cause d'épisodes intermittents de rigidité, de blocage de la respiration, d'hallucinations et de difficultés à la déglutition. Il fut intubé à cause de sécrétions orales incontrôlables. Au même moment, le supérieur hiérarchique de Mr R. rapporta l'histoire de la morsure par une chauve-souris; du sérum, du liquide céphalo-rachidien (LCR), et des biopsies de peau furent prélevés en vue du diagnostic. Tous les prélèvements furent négatifs pour la recherche d'antigènes rabiques. En dépit de soins intensifs de réanimation, l'état de Mr R. empira et il mourut 4 jours plus tard après une aggravation des premiers symptômes, suivie d'un coma et d'un arrêt respiratoire.

L'examen post-mortem d'échantillons de cerveau montra qu'ils étaient positifs pour la rage en immunofluorescence. Le virus rabique isolé fut identifié sérologiquement comme identique à ceux retrouvés chez certaines chauves-souris (Mexican freetail bats). A cause des nombreux contacts qu'il eut avec des gens (famille, amis, collègues et personnel hospitalier), une prophylaxie antirabique post-exposition fut débutée chez 67 sur 105 individus contacts.

Ceci soulève les questions suivantes:

1. Ceci correspond-il à un cas typique de rage aux USA?
2. Quels traitements Mr R. aurait-il du recevoir s'il s'était rendu à l'hopital après la morsure?
3. Quels auraient été les chances de succès d'un tel traitement?
4. Combien de cas humains sont apparus aux USA au cours des dix dernières années?
5. Combien d'individus sont immunisés aux USA chaque année?
6. Le risque d'exposition à des cas humains est-il important?
7. Les symptomes de Mr R. étaient-il typiques des cas de rage humaine?

HISTORIQUE DE LA RAGE

On comprendra qu'une maladie transmise par la morsure de nombreuses espèces animales soit identifiée depuis l'antiquité. Ainsi, il est écrit dans le code d'Eshunna daté du troisième millénaire avant J.C.:

« Si le fait qu'un chien soit fou, est porté à la connaissance de son propriétaire par les autorités; si le chien n'est pas gardé à la maison et mord quelqu'un et cause sa mort, le propriétaire devra payer... 40 pièces d'argent. Si il mord un esclave et cause sa mort, il devra payer 15 pièces d'argent ».

La démonstration définitive de la virulence de la salive fut apportée au début du 19ème siècle par un scientifique allemand (Zinke) qui appliqua de la salive d'un chien enragé sur des blessures à la jambe d'un teckel, causant sa mort. Le rôle du système nerveux central dans la rage fut apporté par Pasteur en 1881. Il injecta des lapins par voie intracérébrale (plutôt que intramusculairement) avec une suspension de cerveau prélevé sur une vache enragée et reproduisit la maladie. Pasteur produisit le premier vaccin antirabique par passages successifs du matériel infectieux (il ne savait pas qu'il s'agissait d'un virus) sur des lapins. Les moelles épinières étaient partiellement inactivées par déshydratation en présence de potasse pendant des périodes variables. Le traitement utilisait d'abord des moelles séchées pendant 14 jours, puis graduellement des moelles de moins en moins inactivées, jusqu'à celle utilisée lors de la dernière injection qui était très virulente.

Les premières études sur l'efficacité du vaccin furent entreprises chez le chien. Elles débouchèrent sur la méthode des moelles (vaccin Pasteur) pour la première vaccination humaine en juillet 1885. Dans les quelques décennies qui suivirent, de nombreux changements intervinrent dans la méthode de préparation des vaccins, y compris l'introduction de l'inactivation du virus par des agents chimiques (phénol) et la dilution du vaccin plutôt que l'utilisation du vieillissement des moelles. La plupart des vaccins antirabiques sont aujourd'hui inactivés et sont soit produits sur cultures cellulaires (dans les pays industrialisés), soit sur de jeunes moutons adultes ou des souriceaux nouveau-nés (dans certains pays en voie de développement). Les premiers types de vaccins préparés sur tissu nerveux entraînaient des réactions postvaccinales de nécrose et de démyélinisation chez 3-4% des individus vaccinés. Ces vaccins doivent être abandonnés.

LE VIRUS RABIQUE

Le virus rabique appartient à la famille des *Rhabdoviridae* et au genre Lyssavirus. Il peut infecter de nombreuses espèces de mammifères y compris l'homme. La raison de ce spectre d'hôte très étendu n'est pas connue. Les virions rabiques ont une **forme de batonnets** (d'approximativement 180 nm de longueur sur 75 nm de largeur, ce qui est relativement important pour un virus, Fig. 34.1). Le virion rabique comprend une membrane phospholipidique contenant une **glycoprotéine** (G) en position externe et une **protéine de matrice (M)** en position interne. A l'intérieur du virion se trouve la **ribonucléocapside** hélicoïdale, une molécule d'ARN simple brin non segmentée étroitement associée à la **nucléoprotéine.** Le génome du virus est de polarité négative, ainsi le virion contient une **ARN polymérase ARN dépendante.** Le cycle de réplication du virus se déroule intégralement dans le cytoplasme de cellules infectées et débouche sur la formation de très nombreuses particules virales. Les nucléocapsides s'accumulent dans le cytoplasme pour former des inclusions appellées **corps de Negri** qui peuvent être visualisées par des colorations histologiques ou par immunofluorescence (Fig. 34.2).

La résistance au virus rabique est corrélée avec la présence d'anticorps neutralisants et la relation entre ces anticorps et la protection a été démontrée dans un grand nombre d'espèces animales. La protection vis-à-vis des virus trouvés dans la nature peut-être obtenue avec des vaccins efficaces produits avec toutes sortes de lyssavirus. Néanmoins quelques exceptions existent: notamment le virus Mokola et le virus Lagos bat qui ne sont retrouvés qu'en Afrique.

EPIDÉMIOLOGIE

De 1980 à 1990 il y a eut 13 cas humains de rage aux USA, dont neuf sont des cas d'importation. Les quatre cas restant sont dûs à des espèces sauvages ou non-identifiées. En 1989, il y eut environ 5000 cas de rage animale, dont près de 90% sur des animaux sauvages. Parmi les animaux domestiques, on comptait 160 chiens et 212 chats. Bien que la plupart des cas nord américains soient retrouvés dans la faune sauvage, la majorité des traitements humains doivent leur origine à un contact en zone d'enzootie avec un chien ou un chat enragé ou qui n'a pas pu être capturé et identifié. L'épidémiologie de la rage varie grandement d'un pays à l'autre. Globalement, en Afrique, Asie et Amérique Latine, la rage est principalement une maladie des chiens, qui sont à l'origine de 90% des traitements et des cas humains. Dans les pays où la rage canine persiste , les cas de rage humaine sont fréquents et des millions d'individus sont vaccinés après contact avec un animal enragé, très souvent le chien. On estime par exemple que 25 à 50000 personnes meurent de rage en Inde chaque année.

Dans la plupart des pays industrialisés, la rage canine a été néanmoins

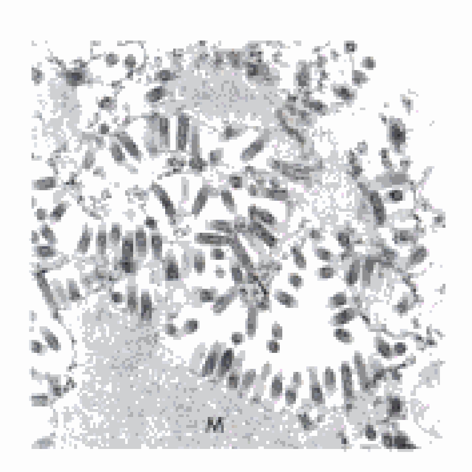


Figure 34.1. Neurone d'un chien inoculé avec le virus rabique. Une coupe ultra-mince du corps cellulaire montre des matrices virales (M) et des virions bourgeonnant au travers de la membrane du reticulum endoplasmique; grossissement original, x62500.

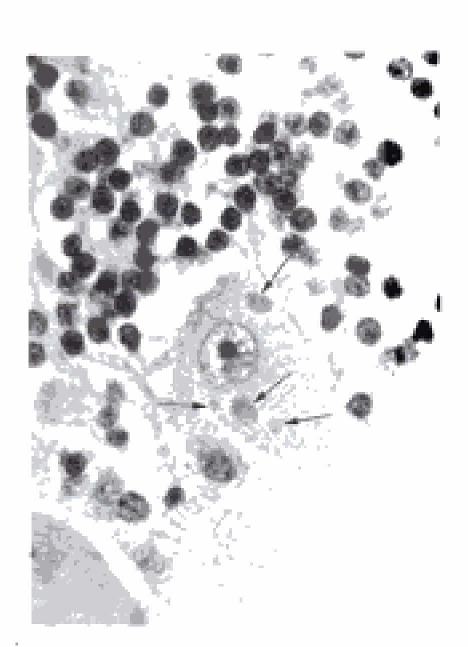


Figure 34.2 Corps de Negri dans un neurone de chien enragé. Hémato-xyline-éosine; grossissement original, x560.

contrôlée et la maladie est véhiculée principalement par différentes espèces d'animaux sauvages et les animaux qu'ils mordent. En Europe de l'ouest, par exemple, le renard roux est le vecteur principal de la rage et la plupart des cas sont retrouvés dans cette espèce; aux USA et au Canada, la rage est transmise par les mouffettes, les ratons laveurs, les renards, et les chauves-souris insectivores. Il est crucial de connaître la distribution géographique des cas de rage chez l'animal au travers des services de santé de chaque état car cette information est utile à la prise de décision de traiter ou non les personnes mordues par des animaux. Si une espèce donnée n'a jamais été retrouvée enragée dans une région (ex: les animaux terrestres dans la zone de la cote nord du pacifique), il n' y a habituellement pas besoin de traiter les personnes mordues dans cette zone. Cependant, si un individu est mordu par une chauves-souris, la conclusion est différente car des chauves-souris enragées ont été retrouvées dans ces états. Certaines espèces animales comme les rongeurs (souris, hamsters, rats) et les lagomorphes (lièvres et lapins) ne sont pratiquement jamais retrouvées enragées.

Environ 20.000 personnes sont vaccinées chaque année contre la rage aux USA. Seul un petit pourcentage de ces personnes a été mordu par un animal enragé.

La morsure d'un animal enragé n'engendre pas toujours la rage. Contrairement à certaines croyances populaires, les hommes sont plutôt résistants à l'infection rabique. L'incidence de la maladie après morsure par un chien enragé est d'environ 15%. Elle s'accroît considérablement après morsure sévère à la face et à la tête.

Le problème de la rencontre avec le virus rabique est très différent de celui d'autres infections virales, car le lieu et le moment de la contamination (par morsure) sont souvent connus. Quelques questions sont spécifiques à la rage:

- Y-a-t-il eu effraction cutanée?
- La rage existe-t-elle dans l'état ou la région dans lequel la morsure est survenue?
- L'animal mordeur est-il enragé; peut-il être analysé ou s'est-il échappé?
- Cette espèce véhicule-t-elle la rage?
- L'animal mordeur est-il un chien ou un chat qui puisse être mis sous surveillance? (si tel est le cas la période d'excrétion présymptomatique est limitée à 10 jours; si une personne a été mordue par un chien 11 jours avant qu'il ne devienne malade, aucun traitement n'est nécessaire).

PATHOGÉNIE

Après l'entrée du virus rabique dans l'organisme par morsure, l'incubation dure un à deux mois, rarement des années. La longueur de cette période dépend de la quantité de virus présente dans l'inoculum et du trajet nerveux de la blessure au cerveau. Ainsi, les morsures sévères à la face présentent des incubations plus courtes.

Des études expérimentales sur animaux ont montré que durant l'incubation le virus restait au niveau de la morsure. On ne sait pas exactement où le virus se maintient durant cette période et ce qui l'attire vers le système nerveux périphérique et central. Lorsque le virus atteint les nerfs périphériques, il chemine rapidement vers les ganglions spinaux, la moelle épinière et le cerveau. Le virus se déplace passivement vers le système nerveux central dans l'axoplasme des nerfs périphériques.

Le rôle des jonctions neuromusculaires ainsi que du récepteur à l'acétylcholine dans la pathogénie du virus a été étudié. A partir du cerveau, le virus empreinte souvent les mêmes trajets axoplasmiques et diffuse dans certains tissus périphériques dans un mouvement centripète. Le virus est retrouvé dans des sites

hautement innervés comme les glandes salivaires sous- maxillaires, mais aussi dans beaucoup d'autres tissus. Chez, environ 25% des chiens, le virus n'atteint jamais ni ces glandes ni toute autre voie de sortie. Le titre viral dans les glandes salivaires peut atteindre 1000 fois ou plus celui retrouvé dans le cerveau, suggérant que le virus se réplique aussi à ce niveau. La localisation du virus dans les glandes salivaires explique la transmission du virus d'un animal à un autre.

Paradigme: qu'est ce qui détermine la diffusion d'un virus dans l'organisme?

Pour engendrer une maladie systémique, un virus doit diffuser de son site d'entrée et de réplication primaire vers des tissus cibles éloignés. cet aspect de la pathogénie virale est bien illustré par les virus neurotropes qui pénètrent dans l'organisme par un certain nombre de portes d'entrée (ex: respiratoire, gastro-intestinale, ou vénérienne) et qui ensuite atteignent le système nerveux central (SNC). Les deux principales voies de diffusion vers le SNC sont les voies sanguine et nerveuse. La plupart des virus neurotropes (ex: arbovirus, enterovirus, virus des oreillons et virus de la rougeole) gagnent le SNC par **diffusion hématogène.** D'autres (ex: le virus rabique et le virus herpes simplex) gagnent le SNC par voie nerveuse. Presque rien n'est connu concernant les protéines et les gènes viraux ou les mécanismes cellulaires responsables du mode de diffusion utilisé par le virus dans l'organisme. Nous présentons dans ce qui suit un exemple marquant des quelques expérimentations qui ont été menées pour résoudre ces questions.

Dans le but de déterminer quels sont les gènes impliqués dans le mode de diffusion, une étude a été entreprise sur les réovirus qui entraînent au laboratoire des infections du SNC des souriceaux nouveau-nés. Le réovirus de type 3 infecte les neurones et produit une **encéphalite** nécrosante létale après inoculation intracérébrale. En revanche, le type 1 infecte les cellules épendymaires et produit une hydrocéphalie. Ceci suggère que le type 3 est transporté par voie nerveuse vers le SNC, alors que le type 1 utilise une autre route.

Pour vérifier cette hypothèse, les expérimentateurs (Tyler KL, McPhee DL, Fields BN. Distinct pathways of viral spread in the host determined by reovirus S1 gene segment. Science 1986;233:770-774) prirent avantage du fait que les neurones sensitifs et moteurs innervant les coussinets plantaires des membres antérieurs et postérieurs sont localisés dans des régions différentes de la moelle épinière. Si le type 3 est diffusé par voie nerveuse, il doit apparaître préférentiellement dans la région de la moelle épinière contenant les neurones innervant la peau et la musculature du site d'inoculation. Si le type 1 est diffusé par voie sanguine, il doit apparaître dans toutes les régions de la moelle épinière en quantité équivalente et avec la même cinétique. Quand les types 3 et 1 furent injectés dans les coussinets plantaires des membres antérieurs et postérieurs de souriceaux nouveau-nés, le type 3 apparut en premier et en quantité plus élevée dans la région de la moelle épinière innervant le membre inoculé. En revanche, le type 1, apparut essentiellement au même moment et dans des titres similaires dans toutes les régions de la moelle épinière quel que soit le membre inoculé. ces résultats confortent l'hypothèse de la diffusion par voie nerveuse pour le type 3 et par voie sanguine pour le type 1.

Afin de confirmer ces résultats, la diffusion des types 1 et 3 des membres postérieurs jusqu'à la moelle épinière fut étudiée après section du nerf sciatique. Puisque le nerf sciatique est le principal trajet nerveux des membres postérieurs jusqu'à la moelle épinière, sa section devrait abolir la diffusion du virus par voie nerveuse mais pas celle par voie sanguine. Comme attendu, la section du nerf sciatique inhiba complètement la progression du virus de type 3 mais n'eut aucun effet significatif sur celle du type 1.

L'analyse génétique établit qu'une seule protéine était responsable du

choix du mode diffusion des reovirus. L'immunisation passive de souris avec des anticorps dirigés contre la protéine de type 3, mais pas contre celle de type 1, inhibe la diffusion nerveuse du type 3. On ne sait pas encore comment cette protéine détermine le tropisme des deux types de reovirus pour les neurones et les cellules épendymaires. Il est probable que des études génétiques et biochimiques combinées, dans des modèles animaux d'infection virale, permettront de comprendre le mode de diffusion des virus dans l'organisme.

LÉSIONS

Les lésions histopathologiques sont curieusement limitées dans le SNC des animaux ou des hommes qui meurent de rage. Les neurones des individus infectés contiennent des inclusions intracytoplasmiques typiques, les **corps de Negri.** Ces inclusions sont pathognomoniques, c'est-à-dire qu'elles sont très spécifiques de la rage. Dans certains cas s'y associent des infiltrats périvasculaires et une nécrose neuronale limitée. Ces lésioqs réduites contrastent avec les symptômes marqués de la rage humaine.

Les symptômes débutent habituellement par une difficulté à la déglutition et une tonicité musculaire croissante. L'**hydrophobie,** la contraction des muscles impliqués dans la déglutition est parfois suscitée par la seule vue de liquide. Les patients développent ensuite des signes d'atteinte importante du SNC, entrent dans un coma et meurent. le virus rabique peut être détecté et isolé de presque tous les tissus de l'organisme. (Note du traducteur: les corps de Negri observés après coloration histologique ne sont pas pathognomoniques de la rage. Des inclusions similaires, d'étiologie inconnue, ont pu être observées chez le chat.)

DIAGNOSTIC

Jusqu'en 1960, le diagnostic de la rage chez les animaux suspects était limité à la seule détection des **corps de Negri** dans l'hippocampe et le cervelet (les inclusions sont retrouvées dans environ 75% des cas positifs) et à l'**inoculation aux souris** des échantillons de cerveau sans corps de Negri. Ceci entrainaît le diagnostic immédiat d'une partie des cas positifs mais un diagnostic retardé du reste (habituellement, une période de 2-4 semaines est nécessaire avant que les souris inoculées ne meurent ou ne survivent).

En 1960, l'**immunofluorescence directe** fut introduite. Les empreintes de cerveau étaient colorés avec un anticorps marqué à la fluorescéine. Cette technique est utilisée dans tous les pays indutrialisés. Le diagnostic peut aussi être pratiqué chez des patients présentant une encéphalite par coloration par immunofluorescence de biopsies cutanées de la nuque où de nombreux follicules pileux sont observables (les terminaisons nerveuses des follicules sont riches en antigène) durant la phase précoce d'encéphalite. Ceci est devenu la procédure de choix de diagnostic de la rage en phase précoce. Les anticorps neutralisants sont retrouvés dans le serum et le LCR plus tard dans l'évolution clinique, environ 8-10 jours après que les symptomes d'encéphalite appparaissent. (Note du traducteur: le diagnostic s'effectue aussi par isolement du virus sur des cellules de neuroblastome en culture ou par ELISA (immunocapture de nucléocapsides rabiques).

PRÉVENTION

La vaccination des animaux

Le fait que la rage soit une **zoonose,** une maladie transmise à l'homme par l'animal, ne doit pas être oublié. En conséquence la meilleure protection contre la rage chez l'homme peut être obtenue par l'élimination de la maladie chez les

chiens (et les chats) en **vaccinant** ces animaux et créant ainsi une barrière empêchant la transmission d'animal à animal (soit de chien à chien, soit d'animaux sauvages à chien) ou en vaccinant les animaux sauvages (des vaccins ont déjà été développés pour les renards et les ratons laveurs). Des campagnes de vaccination orale des animaux sauvages par distribution aérienne d'appâts vaccinaux ont donné de très bons résultats.

Le traitement post-exposition chez l'homme

Quand la décision de traiter a été prise, le patient reçoit trois types de soins: a) **des soins locaux de la blessure,** b) une administration passive de **serum** ou d'immunoglobulines antirabiques et c) une **vaccination.** Les blessures superficielles doivent être lavées avec de l'eau et du savon; les blessures profondes doivent être rincées avec un produit contenant un ammonium quaternaire ou une autre substance virucide. Les anticorps utilisés dans les pays industrialisés sont des **immunoglobulines antirabiques d'origine humaine** recueillies à partir du sérum de personnes immunisées et administrées le plus rapidement possible après la morsure; une moitié de la dose en infiltration au site de morsure et une autre moitié par voie intramusculaire.

La vaccination avec des vaccins modernes produit sur culture cellulaire consiste en une série de 5 doses de 1 ml, toutes administrées par voie intramusculaire dans le deltoïde dans un laps de temps de 4 semaines. Les vaccins les plus communs sont produits sur différents types de cellules humaines ou de singes en culture puis purifiés. Deux vaccins ont été enregistrés aux USA, le vaccin produit sur cellules humaines diploïdes et le vaccin produit sur cellules diploïdes de singe rhésus. Tous les individus vaccinés avec ce type de traitement ont développé le niveau attendu d'anticorps. Quand la sérothérapie est jumelée à temps et correctement avec la vaccination, **aucun échec de traitement n'est recensé.** Quelques rares complications ont été notées après de tels traitements. Il faut noter que la chloroquine, un produit utilisé en prophylaxie antipalustre, inhibe le développement des anticorps antirabiques chez les individus vaccinés. On doit en tenir compte lorsqu'on pratique la vaccination antirabique préventive dans des zones où la prophylaxie antipalustre est utilisée.

CONCLUSION

Vous comprenez maintenant les principes épidémiologiques, spécifiquement l'absence de cas déclarés dans la ou les espèce vectrices qui dictent une partie de l'attitude thérapeutique. Dans le cas de Mr. R., le traitement n'a malheureusement pas été administré entraînant des conséquences terribles. Le point critique du contrôle de la rage est le contrôle de la maladie chez les animaux qui mordent l'homme. La vaccination du chien, le principal coupable, est donc essentielle dans les zones d'enzootie rabique.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Quels sont les différences épidémiologiques concernant la rage entre les pays industrialisés et les pays du tiers monde?
2. Quels sont les points à considérer dans le traitement d'une personne mordue par un animal dont le statut sanitaire n'est pas connu?
3. Quelles sont les caractéristiques générales de la rage?
4. Quelle doit être la stratégie de traitement d'une personne mordue par un animal enragé?

LECTURES CONSEILLÉES

Expert Committee on Rabies, 8th Report, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1988.

Fishbein D. Human rabies. In: Baer GM, ed. The natural history of rabies. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991.

Rabies Prevention—United States, 1991. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control, U. S. Public Health Service. Immunization Practices, U. S. Public Health Service, 1991.

La grippe et ses virus 35

Stephen E. Straus

La grippe est une des plus grandes maladies épidémiques dans les pays développés. En plusieurs occasions de notre histoire, elle s'est répandue à travers le monde causant des **pandémies.** Chez les adultes sains, c'est une maladie relativement bénigne; cependant elle entraîne une mortalité importante chez les personnes âgées et les personnes présentant des problèmes respiratoires et cardiaques. La raison principale pour laquelle la grippe n'a pas été éradiquée tient à la capacité du virus à changer ces antigènes principaux, l'**hémagglutinine** et la **neuraminidase.** Ainsi, une précédente vaccination ou exposition au virus n'assure pas une immunité vis-à-vis des nouvelles souches de virus. Des vaccins modernes comprenant les différentes combinaisons d'antigènes sont administrés aux personnes à risques durant les épidémies. Enfin, plusieurs produits sont efficaces dans le traitement de la grippe.

Les virus influenza sont enveloppés et appartiennent à la famille des **Orthomyxoviridae. Leur ARN génomique est divisé en 8 segments de polarité négative.** On sait comment ces segments sont assemblés dans les virions fils afin que chaque particule contienne un copie complète du génome.

CAS CLINIQUE

Quand son médecin annonça à Mme I., une institutrice jusque là en pleine santé, âgée de 40 ans, qu'elle avait probablement contracté la grippe, elle réalisa qu'elle n'avait jamais oublié le début d'hiver 1957. Il lui semblait que toute sa famille avait été touchée. Entre les épisodes de toux, les frissons et les douleurs, il fut difficile de dormir. Un tour fut organisé au sein des moins malades afin de fournir les plus faibles en aspirine et autres médicaments. Les écoles furent fermées pour plusieurs jours durant l'épidémie car le nombre de professeurs et d'élèves touchés fut très important. Le souvenir le plus triste fut le décès de son grand-père. Hormis le fait qu'il fumait et qu'il avait un petit trouble cardiaque, il était en pleine santé. Il fut atteint par la grippe. Sa maladie débuta comme elle l'avait fait chez le reste de la famille, bien qu'il toussa et cracha un peu plus. Une nuit, sa fièvre monta et il commença à éprouver des difficultés de respiration. Il fut transporté à l'hôpital mais mourut en 2 jours en dépit de l'administration d'oxygène et d'antibiotiques.

Cette fois, les informations indiquaient qu'une nouvelle souche de virus grippal avait atteint les USA, apparemment en provenance d'Asie. Mme I. était soucieuse des effets possibles de cette nouvelle souche asiatique, et particulièrement du fait que ses parents âgés, qui vivaient à l'étage en dessous, pouvaient être vulnérables. Mme I. présentait des écoulement nasaux, un léger mal de gorge et de la toux. Ce n'était guère différent des nombreux coups de froid dont elle avait été atteinte au cours des années précédentes, mais le niveau de fièvre, les douleurs musculaires et la fatigue qu'elle ressentait l'incitèrent à consulter son médecin de famille. Il ne prescrivit pas d'examen de laboratoire mais basa son diagnostic provisoire sur l'examen clinique et le bulletin du Bureau d'Etat de la Santé qui annonçait la présence d'un nouveau

virus grippal dans la région. Il prédit à Mme I., qu'en cas d'évolution normale, elle serait malade pendant 4-7 jours, mais que la fatigue et la toux sèche pourraient continuer pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines. Il conseilla à ses parents qui la voyaient souvent de se faire vacciner et de débuter un traitement d'amantadine de plusieurs semaines.

Ce chapitre expliquera pourquoi l'épidémie de 1957 a été si sévère. Mme I. se pose probablement aussi d'autres questions:

1. Comment les nouvelles souches de virus grippal apparaissent-elles?
2. Pourquoi les gens sont-ils sensibles à des infections grippales successives?
3. Qu'est ce qui rend certaines souches de virus influenza plus dangereuses que d'autres?
4. Pourquoi ses parents devaient-ils être revaccinés alors qu'ils l'avaient déjà été?
5. Quelle sera l'action de l'amantadine chez ses parents et pourquoi ne doit-elle pas en prendre?

On distingue à coté de la forme classique de la grippe, comme celle de Mme I., un spectre de complications pulmonaires qui sont plus fréquentes dans certains cas: durant la grossesse, chez les personnes âgées et chez tout individu présentant des maladies cardio-vasculaires congénitales ou acquises. Certains de ces individus présentent le risque de développer soit une pneumonie primaire d'origine grippale entraînant la destruction du parenchyme pulmonaire, soit plus fréquemment une pneumonie secondaire d'origine bactérienne (Note de traducteur: dite de « surinfection »). De nombreux autres agents infectieux imitent la grippe. Des infections similaires mais moins sévères dûes à d'autres virus sont toutes appelées « grippe ». Les symptômes gastro-intestinaux comme les crampes, les nausées, les vomissements et la diarrhée ne sont pas classiques dans la grippe (excepté chez l'enfant) et le terme de grippe intestinale est une mauvaise dénomination.

HISTOIRE DE LA GRIPPE

Des épidémies d'affections brèves avec fièvre, toux et grande faiblesse générale étaient décrites par Hippocrates dès le 5ème siècle avant J.C. et de façon répétée durant le Moyen-Age. Depuis 1173, plus de 300 épisodes de maladies analogues à la grippe ont été rapportés à un intervalle moyen de 2,4 ans. Le développement du commerce et des transports intercontinentaux ont rendu possible la première **pandémie** (épidémie généralisée) connue de grippe en 1580 qui a débuté en Asie, a atteint toute l'Europe puis ensuite les Amériques. Vingt deux pandémies de grippe ont été rapportées depuis le début du 18ème siècle; la plus importante fut la grande pandémie de grippe espagnole en 1918-1919 qui entraîna le décès de 20 millions d'individus dans le monde.

Influenza est un mot italien indiquant la croyance médicale que la maladie résultait de l'« influence » de facteurs atmosphériques. L'étiologie infectieuse de la grippe ne fut jamais sérieusement considérée avant la fin du siècle dernier quand un bacille, maintenant dénommé Haemophilus influenzae, fut isolé de crachats de patients atteints de ce syndrome. L'étiologie virale de la grippe fut finalement prouvée en 1933, quand il fut montré que l'agent infectieux présent dans les secrétions des patients passait au travers de filtres de porcelaine suffisamment fins pour retenir les bactéries. Le virus fut cultivé pour la première fois au laboratoire en 1940 (sur oeufs embryonnés) et en 1950 les trois sérotypes de virus influenza infectant l'homme étaient identifiés.

LES VIRUS INFLUENZA

Les virus influenza **appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae** et comprennent 3 types, A, B et C, initialement définis sérologiquement. L'infection par l'un des sérotypes ne confère aucune protection vis-à-vis des autres sérotypes. D'importantes différences structurales, épidémiologiques et cliniques, résumées dans le tableau 35.1, séparent ces trois types.

Les virus influenza A sont parmi les virus humains à ARN les plus étudiés. La séquence peptidique et la structure tridimensionnelle de certaines de leurs protéines sont connues, comme le sont les séquences de tous les brins d'ARN des souches représentatives de chaque sérotype. Le génome du virus influenza A comprend 8 molécules **indépendantes d'ARN simple brin de polarité négative,** c'est-à-dire que ces ARN doivent subir une étape de transcription avant de pouvoir être traduits en protéines.

Les virus influenza sont enveloppés (Fig. 35.1 et 35.2). L'enveloppe virale est recouverte de spicules, ou **peplomères,** qui dans le cas des virus influenza A et B sont constitués de l'association de deux protéines différentes, l'**hémagglutinine** et la neuraminidase. Les virus influenza C possèdent une seule protéine présentant la double activité d'hémagglutinine et de neuraminidase. Chaque sérotype peut être subdivisé en sous-types sur la bases de différences subtiles concernant les antigènes de surface. Les protéines de matrice se situent en position sous-membranaire et les autres protéines internes, polymérases et nucléoprotéines sont associées à l'ARN viral. Note de traducteur: La forme des virions est très variable. Leur diamètre est d'environ 100-200 nm.

Comment ces virus se répliquent-ils?

De nombreux phénomènes biochimiques et moléculaires du cycle de réplication des virus influenza ont été élucidés. Ils illustrent d'importants aspects d'interaction virus-cellules hôtes et seront présentés plus en détail. L'infection débute par l'attachement de l'**hémagglutinine** virale aux composés acides N-acetylneuraminique de différentes **glycoprotéines** ou **glycolipides** de surface de la cellule. Après l'attachement à ces récepteurs, les virus sont englobés dans des phagosomes. Le milieu acide des lysosomes (qui fusionnent avec les phagosomes) modifie la conformation de l'hémagglutinine virale, exposant des séquences peptidiques qui stimulent la **fusion des membranes.** Il en résulte une **fusion entre la membrane** virale **et la membrane des phagolysosomes,** libérant la nucléocapside dans le cytoplasme. Les événements suivants, le transport des ARN viraux vers le noyaux pour la réplication et la décapsidation, ne sont pas très bien compris.

La **réplication** des virus influenza débute dans l'heure qui suit l'infection et est initiée par la transcription **directe de l'ARN génomique.** Ceci ne peut être conduit par des enzymes de la cellule hôte, mais nécessite une **activité ARN polymérasique** ARN- **dépendante** procurée par des composants de la nucléocapside virale infectante (polymérases PB1 et PB2). Les transcrits synthétisés sont de polarité positive et servent d'ARN **messagers** pour la synthèse

Tableau 35.1. Comparaison des virus influenza A, B et C

	A	B	C
Sévérité de la maladie	++++	++	+
Réservoir animal	Oui	Non	Non
Diffusion chez l'homme	Pandémique	Epidémique	Sporadique
Changement antigénique	dérive, cassure	Dérive	Dérive
Nombre de segments d'ARN	8	8	7
Nombre de glycoprotéines de surface	2	2	1

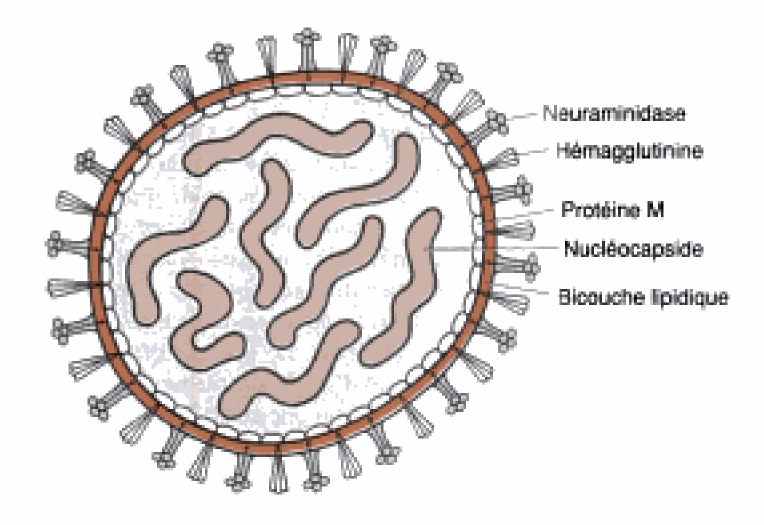


Figure 35.1. Structure du virus influenza détaillant ses protéines de surface et le génome segmenté.

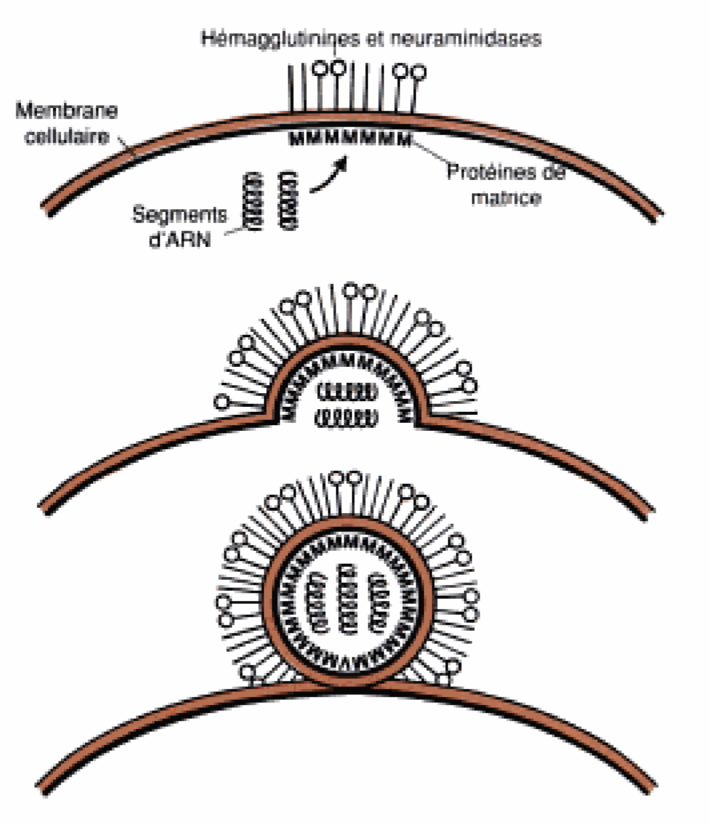


Figure 35.2. Assemblage du virus influenza à la surface cellulaire et libération du virion.

protéique. Chaque ARNm est plus long que le brin parental négatif car, après la transcription, son extrémité 5' est **coiffée** par l'addition de nucléotides méthylés et son extrémité 3' est **polyadénylée.**

Quelques uns des détails des **modifications** post-transcriptionnelles des ARNm de virus influenza sont connus. A l'inverse de la plupart des virus à ARN, la réplication des virus influenza se déroule dans le **noyau.** Il en est ainsi car le virus influenza ne possède pas d'activité enzymatique de coiffage et de méthylation. Les virus influenza ont évolué vers un mode unique et remarquable de **parasitisme moléculaire.** Ils ont développé la faculté d'emprunter la coiffe méthylée ainsi que les 10-13 premiers nucléotides de l'extrémité 5' des ARNm cellulaires préalablement synthétisés et modifiés dans le noyau.

Dix ARNm sont synthétisés à partir des 8 brins d'ARN génomiques et traduits dans le cytoplasme en 7 protéines structurales et 3 protéines non structurales (Tableau 35.2). Comment sont synthétisées **les molécules d'ARN destinées à**

être encapsidées et donner **naissance aux virions fils?** Apparemment, deux protéines virales (la polymérase PA et la nucléoprotéine NP) facilitent la transcription d'ARN spéciaux identiques en taille aux brins infectants. Ces **brins positifs de longueur** complète **ne sont ni coiffés ni polyadénylés** et donc ne peuvent être traduits en protéines. A l'inverse, ils sont copiés directement et engendrent des brins d'ARN de polarité négative qui peuvent ensuite être incorporés dans les particules virales filles.

L'HÉMAGGLUTININE ET LA NEURAMINIDASE DES VIRUS INFLUENZA

l'hémagglutinine et la **neuraminidase** des virus influenza sont parmi les protéines virales les plus étudiées et semblent constituer les **déterminants de virulence** les plus importants. Elles migrent à la surface cellulaire où elles s'assemblent en plaques en chassant les protéines cellulaires membranaires (Fig. 35.2). Leur séquence peptidique complète est connue et leur structure tri-dimensionnelle a été déterminée par cristallographie aux rayons X. Chacun des 400 spicules, environ, d'hémagglutinine d'un virion est composé de 3 polypeptides identiques en forme de baguette. Chaque spicule possède une extrémité **hydrophobe** qui est enchassée dans l'enveloppe lipidique et une extrémité **hydrophile** qui fait saillie vers l'extérieur. L'hémagglutinine se fixe au **récepteur** cellulaire. L'hémagglutinine (HA) est clivée en HA1 et HA2 par une protéase de la cellule hôte. Des anticorps dirigés contre l'hémagglutinine neutralisent l'infectivité virale. Des portions de séquence de l'hémagglutinine sont hautement conservées parmi les différents isolats de chaque type viral. Cependant d'autres régions varient grandement permettant les **distinctions sérologiques** entre les différents types. Ces différences antigéniques entre les hémagglutinines déterminent l'étendue de l'immunité croisée et donc la sévérité de la maladie chez des hôtes partiellement immunisés.

L'autre composé, la **neuraminidase,** ressemble à une projection de la surface cellulaire en forme de champignon à tête carrée. Chaque spicule comprend 4 peptides identiques avec une extrémité **hydrophobe** inserrée dans l'enveloppe virale et une tige avec une tête **hydrophile** en relief vers l'extérieur. Comme pour l'hémagglutinine, les domaines variables de la neuraminidase sont importants pour le sérotypage et la reconnaissance immune. La neuraminidase est aussi importante pour la libération du virus à partir des cellules infectées par le **détachement des** récepteurs de l'hémagglutinine à la surface cellulaire. Les anticorps antineuraminidase diminuent l'efficacité de la diffusion du virus en culture et dans les tissus. En routine, la présence de neuraminidase dans une suspension de virus influenza est révélée par l'addition de globules rouges. Ces derniers s'agglutinent mais sont élués spontanément à 37°C. La désagrégation est due à l'action de la neuraminidase qui clive les ponts formés entre l'hémagglutinine virale et les acides N-acétylneuraminiques à la surface des globules rouges.

Tableau 35.2. Les segments d'ARN du virus influenza et les protéines qu'ils codent

Segment d'ARN	Protéines	Fonction et localisation dans le virion
1	Polymérase B2	Synthèse de l'ARN; protéine de capside
2	Polymérase B1	Synthèse de l'ARN; protéine de capside
3	Polymérase A	Synthèse de l'ARN; protéine de capside
4	Hémagglutinine	Attachement à la surface cellulaire
5	Nucléoprotéine	Synthèse de l'ARN; protéine de capside
6	Neuraminidase	Détachement du virus de la surface cellulaire
7	Protéines de matrice 1 et 2	Maturation virale, Enveloppe, régulation du pH
8	Protéines non-structurales 1 et 2	Synthèse de l'ARN? Non-structurales

Une troisième protéine associée à l'enveloppe, la protéine de matrice, est fixée en position interne de la membrane virale, reconnaissant peut-être des polypeptides viraux transmembranaires. Elle peut être considérée comme une protéine « **d'amarrage** » support de la construction de la nucléocapside. Les copies néo-synthétisées du génome viral s'assemblent avec les polymerases et la nucléoprotéine en position interne de sites de la membrane cellulaire tapissés de protéines de matrice. L'évagination de la membrane cellulaire modifiée autour de la capside donne progressivement sa forme au virion qui bourgeonnera en phase finale pour donner une particule virale libre.

Comment les virus influenza sont-ils assemblés?

L'assemblage des particules infectieuses qui ont un génome segmenté est un processus remarquable. **Une copie de chacun des différents segments d'ARN doit au moins être incorporée dans le virion afin qu'il soit infectieux.** On ne sait pas comment les jeux complets de segments d'ARN sont selectionnés, mais plusieurs possibilités peuvent être envisagées. Dans le cas d'un processus aléatoire d'incorporation, la proportion de particules virales contenant les huit segments (seules ces particules peuvent être infectieuses) serait d'environ 10% des particules totales. Aucun complexe nucléoprotéique permettant de lier les différents segments d'ARN viral comme un chapelet de saucisses et de les incorporer dans les nucléocapsides naissantes n'a été mis en évidence. L'hypothèse la plus communément admise est que les virus influenza présentent une flexibilité structurale leur permettant d'incorporer plus de 8 segments d'ARN. Les plus grands virions peuvent contenir plus de 15 segments. La probabilité d'incorporer au moins un jeu complet de segments d'ARN est ainsi beaucoup plus grande.

Variations antigéniques parmi les virus influenza. Pour comprendre les caractéristiques de l'épidémiologie des virus influenza, on doit prendre en compte leur remarquable capacité de **variation antigénique.** Contrairement à d'autres virus qui restent pratiquement identiques d'une année sur l'autre, les souches de virus influenza varient quelquefois légèrement et quelquefois grandement. La variabilité est une des caractéristiques de ces virus.

Les variations interviennent sur plusieurs des protéines virales, mais les plus facilement caractérisées se trouvent sur les deux protéines d'enveloppe, l'**hémagglutinine** et la **neuraminidase.** Les souches virales isolées des différentes épidémies sont identifiées par les caractéristiques sérologiques de ces deux protéines. Les variations légères sont qualifiées de dérive antigénique et les variations importantes de cassure antigénique. La **dérive antigénique** se produit par des changements au niveau de domaines restreints, discontinus et hautement variables des protéines, probablement au travers de mutations ponctuelles du génome et de la sélection de mutants d'échappement à la réponse immunitaire humorale de l'hôte. On pense que les **cassures antigéniques** résultent d'un processus entièrement différent, impliquant l'échange de gènes de différentes souches virales. Pour comprendre ce phénomène, il faut se rappeler que les virus influenza contiennent un génome segmenté. Lorsqu'une cellule est infectée simultanément par au moins deux virus différents, **les segments d'ARN issus de chacun des virus parentaux sont mélangés et répartis au hasard dans les virions fils.** Ainsi les particules filles contiennent des brins générés par des virus parentaux différents (Fig. 35.3). Ce processus de **réassortiment génétique** se produit avec une fréquence élevée. Les virus réassortants viables sont ceux qui échappent à la séroneutralisation chez les hôtes déjà infectés par des virus similaires antigéniquement.

Ces mécanismes ont des conséquences épidémiologiques dans la mesure où

l'homme peut être infecté successivement par plusieurs virus influenza différents. Quelles sont les preuves de l'importance de ces mécanismes dans la nature? Peut-on retrouver l'origine des souches parentales? Tout d'abord on sait que les **souches humaines de virus influenza A sont identiques aux virus animaux.** Au laboratoire, les virus humains et animaux se réassortissent pour générer des hybrides. Ensuite, des **souches de virus influenza A ont été isolées chez l'animal dans la nature.** Le virus influenza responsable de la grande pandémie de grippe espagnole de 1918-1919 est devenu adapté au porc, car des virus analogues aux souches humaines de 1908 ont été par la suite isolés de porcs. Enfin, les virus isolés de canards sauvages et de chevaux sont antigéniquement similaires aux souches isolées ultérieurement d'épidémies humaines. On pense donc que **l'animal constitue un réservoir** duquel de nouveaux variants génétiques de virus influenza humains peuvent émerger. Le réservoir animal le plus important est constitué par les oiseaux.

Pour mieux comprendre ceci, on peut imaginer une cellule **coinfectée** par un virus influenza A humain et aviaire. Les virus hybrides qui en résultent peuvent contenir les gènes aviaires de l'hémagglutinine et de la neuraminidase et le reste des gènes d'origine humaine. Ce type d'hybride se répliquera parfaitement dans des cellules humaines. Chez les hommes qui n'ont jamais été exposés aux antigènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase aviaires, ce virus hybride ne sera pas reconnu par le système immunitaire et diffusera rapidement dans la population. Il pourra ainsi engendrer une épidémie, voire une pandémie.

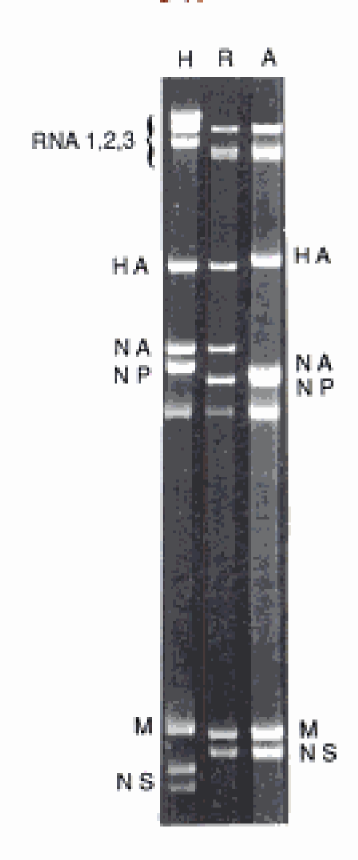


Figure 35.3. Réassortiment génétique des segments d'ARN du génome du virus influenza. Dans cette étude, les souches humaines (H) et aviaires (A) de virus influenza ont servi à coinfecter des cellules en culture. Une souche fille recombinante (R) fut obtenue. Chaque segment donne une bande séparée par électrophorèse sur gel. La souche humaine contient des segments d'origine humaine et d'autres d'origine aviaire.

Le paradigme de l'infection virale

L'évolution des virus dépend des même forces qui déterminent l'évolution chez les organismes cellulaires, en l'occurence la **variabilité génétique** et la sélection. Ce qui caractérise l'évolution parmi les virus, c'est leur grande variabilité, surtout chez les virus à ARN. Ces derniers sont particulièrement variables à cause de la plus grande **instabilité** intrinsèque des molécules d'ARN, de la **fidélité** relativement faible des enzymes qui répliquent l'ARN (y compris les transcriptases inverses) et de la segmentation de leur génome pour certain d'entre eux. Les réarrangements entre les **génomes segmentés** permettent un réassortiment des brins chez les provirions qui rappelle la ségrégation chromosomique chez les organismes eucaryotes. Ils n'existent pas chez les virus à génome non-segmenté qui n'évoluent que par mutation ou recombinaison génétique. La grande fréquence avec laquelle, presque chaque année, de nouveaux sous-types de virus influenza apparaissent s'explique par leur génome segmenté.

Il n'est pas possible de discuter l'importance de tous les facteurs intervenant sur la sélection virale, mais l'influence de la production d'interféron, des anticorps et de l'immunité à médiation cellulaire est certainement une des plus grandes. Etant donné l'importance des anticorps neutralisant le virus et empêchant la production virale, il est compréhensible que la plus grande variabilité soit observée au niveau des **antigènes de l'enveloppe virale reconnus par les anticorps** et non pas au niveau des protéines constituant, ou localisées dans, la capside virale.

D'autre forces de sélection peuvent être attribuées à l'**environnement spécial** de certains virus. Par exemple, les rhinovirus responsables du rhume ou les virus grippaux, qui infectent l'épithélium respiratoire sont très variables, même pour des virus à ARN. Ces virus sont exposés à l'action d'**anticorps de type IgA** qui établissent des complexes réversibles avec leur antigène et sont moins aptes à neutraliser l'infectivité virale. Ces anticorps ne limitent que partiellement la multiplication virale et permettent donc à une large population virale de se développer, augmentant le nombre de mutations potentielles. Parmi ces mutants certains seront moins sensibles à l'action des anticorps et seront sélectionnés. A l'inverse, les virus qui sont retrouvés dans

la circulation sanguine, sont neutralisés par les IgG circulantes et ne se répliquent pas en nombre suffisant pour permettre une émergence aussi rapide de mutants. Ces hypothèses sont généralement vérifiées car les virus à ARN trouvés dans la circulation sanguine comme le virus de la rougeole ou celui des oreillons montrent moins de variation antigénique que les virus influenza.

A côté des mutations qui entraînent une résistance à la réponse immunitaire, certaines affectent l'efficacité des agents chimiques anti-viraux. La prévalence des **mutants résistants aux drogues** anti-virales est un problème qui s'accentue étant donné l'usage important de certaines d'entre elles. Par exemple, des virus herpes simplex résistants aux drogues apparaissent fréquemment après des thérapeutiques prolongées utilisant l'acyclovir.

Les **mutants atténués** qui présentent une virulence diminuée mais se multiplient chez leur hôte présentent aussi un intérêt clinique important. Certain de ces mutants (virus polio et virus de la fièvre jaune) peuvent être suffisamment stables et antigéniquement similaires pour être utilisés comme des vaccins vivants. La stabilité de ces virus atténués et leur absence de réversion vers la virulence sont probablement dues au fait que leur acide nucléique diffère de celui des souches parentales virulentes par plusieurs bases.

EPIDÉMIOLOGIE

Aprés avoir présenté ces données moléculaires, il est possible de comprendre le profil complexe de l'infection grippale dans le temps. On sait, depuis plus d'**un siècle, que certaines épidémies de grippe sont associées à un taux anormalement élevé de décès dus à des complications cardiopulmonaires.** Ceci permet d'identifier et de rechercher les types de grippe qui sont épidémiques d'années en années. Le Centre de Controle des Maladies aux USA (Center for Disease Control) répertorie la mortalité cardiopulmonaire totale par semaine dans chaque région des USA. Presque chaque hiver la mortalité augmente. **Quand la mortalité dans une région dépasse le niveau attendu, une épidémie de virus influenza est suspectée** (Fig. 35.4). Une caractérisation plus précise et la preuve de l'épidémie est ensuite basée sur l'isolement et l'identification antigénique des souches virales au niveau de réseaux sentinelles de médecins praticiens et de laboratoires de biologie dans les cliniques de la région.

Sur la base de cette surveillance, nous avons appris que l'infection grippale aux USA présentait un cycle annuel, débutant typiquement à l'automne et se terminant généralement vers la fin de l'hiver. La plupart des années, les épidémies sont peu importantes et sporadiques, mais périodiquement à quelques années d'intervalle des épidémies plus sévères se développent. Les pandémies (généralisées à l'ensemble du monde) sont moins fréquentes: au cours de ce siècle elles sont apparues en 1918, 1957 et 1968.

Ainsi, la grippe peut présenter un caractère **endémique** (présente mais ne causant qu'un nombre limité de cas), **épidémique** (touchant beaucoup d'individus dans une région donnée) ou **pandémique.** Pourquoi présente-t-elle trois profils épidémiologiques différents? La réponse réside dans la distribution de l'immunité dans la population. Les personnes infectées dans le passé avec un isolat de virus influenza ont développé une réponse immunitaire spécifique de cet isolat. Si le même isolat est réintroduit l'année suivante, il n'atteindra que les individus qui ont échappés à l'infection l'année précédente. La grippe sera alors endémique. Quand une dérive génétique modifie les virus influenza circulants, les différences sont telles qu'elles permettent à la maladie d'atteindre les individus qui ont développé une immunité à la suite des précédentes infections. On observe alors des épidémies. Enfin, les cassures antigéniques entraînent des

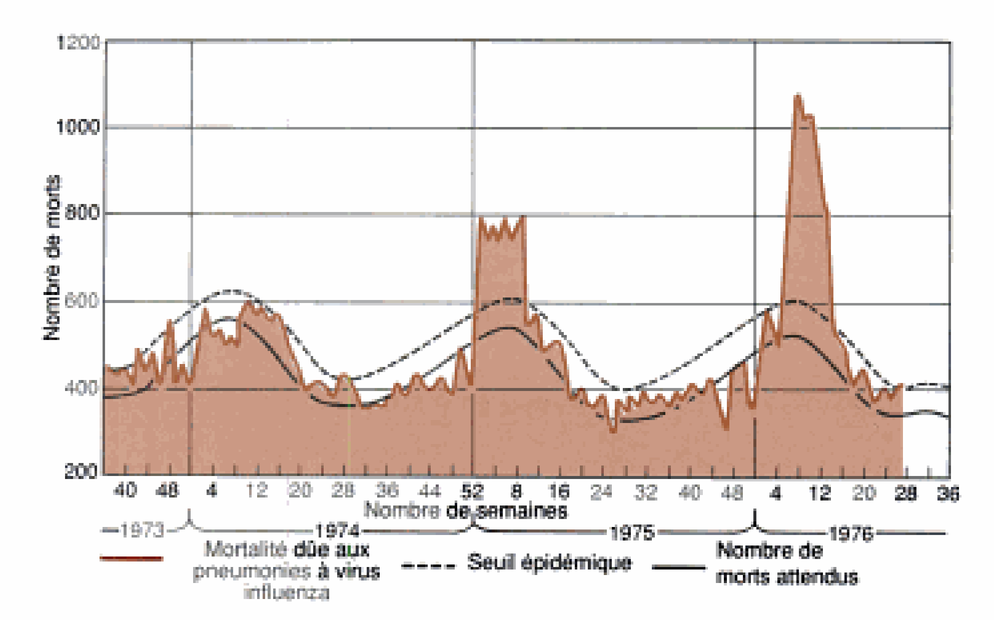


Figure 35.4. Taux de mortalité dû aux pathologies respiratoires aux USA de 1973 à 1976. Un taux plus élevé de mortalité respiratoire que celui attendu indique la présence d'une épidémie de grippe.

pandémies. Dans ce cas, la plupart des individus sont alors sensibles au virus et beaucoup seront infectés.

La souche qui entraîne la maladie chaque année est identifiée par les propriétés sérologiques de la neuraminidase et de l'hémagglutinine. Un mode unique de classification a été adopté pour la caractérisation des souches au niveau international. Les nouvelles souches de virus influenza sont appelées par leur type, la ville ou le pays d'isolement, le numéro de souche, l'année d'isolement et les sous-types de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Un exemple est A/Victoria/3/75/H3N2. Treize sous-types d'hémagglutinines (H1-H13) et neuf sous-types de neuraminidase (N1-N9) ont été identifiés chez l'homme, le porc, le cheval et les oiseaux. Le tableau 35.3 indique les virus influenza A associés aux plus importantes pandémies de ce siècle. La pandémie de virus influenza de 1957 atteignit le grand-père de Mme I. parce que ce virus était antigéniquement différent du virus H1N1 précédent.

Le tableau 35.4 montre comment des changements antigéniques mineurs et majeurs peuvent être mesurés et leur répercution sur la virulence d'une souche de virus influenza A. Dans cet exemple, le taux d'anticorps anti-hémagglutinine de serums collectés chez un groupe important d'individus de 1968 à 1972 puis stockés, fut testé vis-à-vis d'une souche de virus influenza A. En 1972, l'immunité préexistante aux nouvelles souches H3 limitait la diffusion et l'impact du virus mais une épidémie se développa chez ceux qui présentaient une immunité incomplète et ceux (particulièrement les enfants) qui n'avaient pas été exposés à la pandémie de 1968.

Tableau 35.3. Cassures antigéniques majeures du virus influenza ces récentes années

Année	Dénomination de la souche [a]	Appellation commune
1947	H1N1	Espagnole
1957	H2N2	Asiatique
1968	H3N2	Hong Kong
1976	H1N1 (porc)	Porcine
1977	H1N1	URSS

[a] H = hémagglutinine; N = neuraminidase

Tableau 35.4 Dérive antigénique du virus influenza A [a]

	Titre moyen en anticorps inhibant l'hémagglutination		
Année de la prise de sérum	H2	$H3^{68}$	$H3^{72}$
1968	1/100	<1/10	<1/10
1972	1/100	1/80	1/30

[a]Chaque sérum a été testé contre trois souches de virus influenza A; une souche contenant un type H2 d'hémagglutinine similaire à celle associée à la pandémie précédente de 1957, la souche H3 associée à la pandémie de 1968 et la souche H3 légèrement différente associée à l'épidémie de 1972.

MODE DE CONTAMINATION

La grippe peut être transmise au nasopharynx d'individus sensibles par l'**inhalation** de particules d'aérosols de grosse taille, mais le meilleur mode de transmission est dû aux **petites particules d'aérosols** libérées au cours des éternuements et de la toux. Des observations expérimentales suggèrent que des fines goutelettes peuvent atteindre les bronchioles terminales et les alvéoles. Si elles contiennent une seule dose infectieuse de virus, la maladie peut alors se développer. Le virus peut aussi se transmettre de main à nez après avoir touché des objets contraminés. En général, les jeunes enfants sont les sources d'infection les plus efficaces pour leur famille et leurs amis. Ainsi en 1957, notre patient, Mme I, était sans doute dans sa famille le cas index de grippe qu'elle avait rapportée de l'école. Ironiquement, c'est elle qui a ensuite souffert de la grippe qu'elle contracta auprès d'un de ces enfants.

DIFFUSION, MULTIPLICATION ET PATHOGÉNIE

Les virus influenza infectent en premier les tractus respiratoires supérieurs et inférieurs. La multiplication virale entraîne une lyse de ces cellules et la libération d'antigènes viraux et d'enzymes cellulaires destructeurs. La réponse de l'hôte est constituée d'un afflux de **macrophages** et de **lymphocytes,** suivi d'un déversement de **médiateurs humoraux de l'inflammation,** y compris de l'interféron. Cette réponse de l'hôte permet d'éliminer les surinfections bactériennes et mycologiques, inhibe la réplication virale et détruit les cellules épithéliales infectées. La libération d'**interleukine-1** à partir des macrophages entraîne de la fièvre et l'interféron engendre probablement les myalgies diffuses et la fatigue caractéristiques de la grippe (c'est une des raisons de l'usage limité de l'interféron). Les médiateurs de l'inflammation provoquent une **vasodilatation** et un **oedème.** Au niveau du nez, ceci entraîne une obstruction et une rhinorhée. Au niveau trachéo-bronchique, l'irritation causée par les débris cellulaires et la réponse de l'hôte stimule la production de mucus. L'épithélium cilié résiduel et

la toux aident à libérer les voies aériennes. Dans les zones ayant subi une destruction importante de l'épithélium, les surinfections bactériennes, en particulier dûes aux bactéries virulentes encapsulées, peuvent se développer entraînant des bronchites et des pneumonies secondaires.

Le rôle de l'**immunité à médiation cellulaire** est peu connu dans la grippe. Les patients présentant une immunité à médiation cellulaire diminuée, ne sont pas soumis à un risque plus important d'infection grippale. La **réponse humorale** dirigée contre les protéines externes d'enveloppe semble plus importante. L'exemple du tableau 35.4 montre que la présence d'**anticorps neutralisants** anti-hémagglutinine protège ou limite l'infection. Les anticorps antineuraminidase semblent modifier la diffusion du virus dans l'appareil respiratoire et peuvent prévenir la maladie. Ainsi chez un individu présentant une immunité partielle contre la neuraminidase, la maladie peut être limitée au tractus respiratoire supérieur.

La **surinfection microbienne** qui complique l'infection grippale est typiquement confinée à un seul lobe pulmonaire et implique des pneumocoques, des staphylocoques ou **H. influenzae,** d'où l'attribution incorrecte de la cause de cette maladie un siècle plus tôt à **H. influenzae.** Ces pneumonies se présentent comme une fièvre récurrente avec une toux progressivement grasse chez un patient dont les symptômes initiaux de la grippe semblent être sur le déclin. Les pneumonies bactériennes et les défaillances cardiaques sont à l'origine du pic de mortalité associé à la grippe chaque année. Le décès en 1957 du grand-père de Mme I. était probablement dû à une surinfection bactérienne. Les effets cumulatifs des différents dommages de l'appareil respiratoire dûs à la pollution, au tabac et aux infections successives dégradent progressivement les capacités individuelles à contrer l'infection bactérienne dans des voies respiratoires endommagées par l'infection grippale.

La grippe est aussi une cause majeure de maladie chez les enfants. C'est une cause importante de **laryngite.** L'infection des voies aériennes supérieures débouche sur une réponse inflammatoire et un gonflement local suffisant pour obstruer les trompes d'Eustache et les ouvertures des sinus faciaux. La stase liquide lors de l'obstruction est un milieu fertile pour la croissance bactérienne. Ainsi, les sinusites et les otites sont des complications communes de la grippe, spécialement chez les enfants.

La **pneumonie** primaire à virus influenza et le **syndrome de Reye** sont des complications sérieuses mais rares de la grippe. Le syndrome de Reye est un affection caractérisée par une destruction virale extensive puis une destruction bactérienne ultérieure des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. Il est suspecté cliniquement lorsqu'une pneumonie fulminante multilobaire et une hypoxie sont observées.

Le **syndrome de Reye** est une affection non expliquée des enfants récemment infectés par la grippe ou la varicelle. Il est suivi d'une **encéphalopathie** métabolique progressive et fréquemment de la mort du patient. Sa pathogénie n'est pas comprise. L'usage d'aspirine serait un facteur de risque prédominant.

DIAGNOSTIC

Les manifestations cliniques de l'infection par les virus influenza sont fortement évocatrices de la maladie. Lorsque la grippe est largement répandue dans une communauté durant les mois d'hiver, le diagnostic a une forte probabilité d'être correct. Le diagnostic de laboratoire n'est souvent effectué que pour des besoins de recherche ou de surveillance épidémiologique. Le virus peut être **cultivé** à partir d'écouvillons ou d'aspirations nasopharyngées par inoculation de cultures cellulai-

res. La réplication virale est détectée par une simple recherche de la production de l'**hémagglutinine virale.** Des globules rouges de cobayes sont ajoutés aux cultures et adhèrent à la surface des cellules dans lesquelles le virus se réplique.

Plusieurs **techniques sérologiques** sont disponibles pour le diagnostic rétrospectif d'infection par le virus influenza A. L'**inhibition de l'hémagglutination** (utilisée comme dans le tableau 35.4) et la neutralisation sont le plus souvent utilisées. Leur principal intérêt réside dans la caractérisation sérologique des nouvelles souches virales et dans la surveillance séro-épidémiologique.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Les traitements majeurs des infections grippales sont ceux démontrés par le temps: hydratation, repos et antipyrétiques: le paracétamol plutot que l'aspirine (pour réduire le risque de syndrome de Reye associé à la prise d'aspirine). Pour la plupart des gens, ces mesures sont adéquates. En revanche, le virus influenza est le premier pour lequel le développement d'une chimiothérapie systémique antivirale connut un succès. Au début des années 1960, il fut reconnu que l'**amantadine** (Fig. 43.2), un produit qui n'était plus utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson, diminuait effectivement la durée et la sévérité de l'infection par le virus influenza A. Il est plus efficace quand il est administré **prophylactiquement,** avant l'exposition au virus. Le développement des symptômes est ainsi réduit d'environ 70-80%. L'amantadine est ainsi utilisée en prophylaxie de la grippe chez les personnes les plus âgées et les patients ayant des problèmes cardiopulmonaires, durant les semaines où l'infection semble être présente dans la communauté.

Les mécanismes précis d'action antivirale de l'amantadine ne sont pas entièrement connus. (Note de traducteur: elle bloquerait les canaux sodium de la protéine M impliqués dans la régulation du pH à l'intérieur du virion et entraînerait ainsi la décapsidation des ARN génomiques.) Un composé analogue, la **rimantadine,** apparait aussi efficace et présente une meilleure pharmacocinétique, diminuant ainsi les risques de légère confusion et d'inconfort liés à la prise de l'amantadine, particulièrement chez les personnes âgées. Malheureusement, ces deux produits ne sont actifs que contre les virus influenza A.

Une autre classe de produit, représentée par la **ribavirine,** un analogue nucléotidique, est active contre les virus influenza A et B. Dans les premiers essais, ce produit était inhalé sous forme de fines particules d'aérosols. Il s'en suivait une élimination rapide du virus et une disparission des symptômes. Néanmoins, la complexité de l'administration de la ribavirine et les résultats modestes ont limité son usage au traitement exceptionnel de quelques patients hospitalisés pour une suspicion de pneumonie primaire dûe au virus influenza.

En réalité, aucun des traitements n'a d'importance suffisante pour modifier l'impact en santé publique de la grippe. En revanche, le contrôle de la grippe nécessite une coopération internationale. A l'instigation de l'Organisation Mondiale de la Santé, une surveillance mondiale de la grippe a été mise en place. 3 centres mondiaux et 135 centres nationaux coopèrent à cette surveillance. Ces **laboratoires sentinelles** surveillent et détectent l'apparition et la diffusion de la grippe chez l'animal et l'homme. Lorsqu'elle a été mise en évidence dans un pays, les autorités de santé publique diffusent des messages mettant en garde les individus âgés ou présentant des déficits chroniques contre les contacts avec des personnes atteintes d'infection des voies aériennes supérieures. De plus, cette surveillance permet d'anticiper chaque année ce que sera la circulation des virus durant la saison suivante et de préparer la composition des vaccins en consé-

quence. Il y a donc chaque année un effort pour préparer le vaccin adéquat à temps pour la prochaine saison de grippe. La formulation du vaccin est modifiée chaque année et la vaccination doit être répétée tous les ans pour procurer la protection maximale. Les vaccins classiques contiennent l'hémagglutinine et la neuraminidase de virus tués. Ces vaccins réduisent l'incidence et la mortalité grippale d'environ 75%. Ces vaccins ne confèrent pas une protection prolongée, ce qui est un problème majeur. Ceci ne provient pas du vaccin lui-même qui procure une immunité durable mais des variations antigéniques du virus.

Malheureusement, les experts peuvent parfois se tromper dans leur prévision des souches qui circuleront. Le problème le plus important est néanmoins que la plupart des gens, y compris ceux qui en bénéficieraient le plus ne sont pas vaccinés.

De nouveaux types de vaccins sont à l'étude. Les virus vivants, atténués par adaptation à la croissance à basse température et qui peuvent être produits rapidement chaque année, sont plus efficaces que les vaccins tués. La multiplication virale est limitée aux parties les plus froides des voies aériennes supérieures du receveur induisant des réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale efficaces. Ils induisent une immunité plus forte et plus durable que les vaccins classiques. De plus amples essais sont nécessaires avant que ces vaccins ne soient approuvés.

CONCLUSION

Nous pouvons maintenant répondre à toutes les questions de Mme I. concernant la grippe. La grippe sévère qui atteint son enfant séronégatif a une probabilité faible d'atteindre Mme I., car l'introduction de souches suffisament modifiées est peu fréquente dans une communauté. Ces nouvelles souches sont engendrées par mutations et réassortiment génétique. Leurs modifications antigéniques leur permettent d'infecter des individus pourtant déjà exposés au virus. Puisque les parents de Mme I. sont âgés, ils doivent chaque année consulter pour se faire vacciner. Si la saison de grippe a déjà débuté, ils pourront recevoir de l'amantadine en prophylaxie en même temps que la vaccination. Si un membre de la famille devient infecté, le traitement à l'amantadine devra être considéré au cas par cas.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Décrire la structure des virus influenza et leur cycle de réplication. Qu'elle est leur particularité?
2. Pourquoi les épidémies de grippe sont-elles récurrentes?
3. Quel role l'hémagglutinine et la neuraminidase jouent-elles dans la pathogénie de la grippe?
4. Comparer les dérives et les cassures antigéniques du virus grippal avec la variation antigénique des pili du gonocoque (Chapitre 4) et avec la génération de la diversité immunologique (Chapitre 7).
5. Discuter la réponse immunitaire dans la grippe.
6. Comment conseilleriez-vous des patients âgés concernant la nécessité de la vaccination anti-grippale?

LECTURES CONSEILLÉES

Crosby AW, Jr. Epidemic and peace, 1918. Westport, CT: Greenwood Press, 1976.

Dolin R, Reichman RC, Madore HP, et al. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 1982; 307:580-584.

Kilbourne ED, ed. The influenza viruses and influenza. New York: Academic Press, 1975.

Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959;38:213-265.

Palese P, Young JF. Variation of influenza A, B, and C viruses. Science 1982;215:1468-1474.

Rotavirus et autres agents viraux de gastroentérite

36

Cody Meissner

Dans le monde 4 à 10 millions d'enfants meurent chaque année de complications de gastroentérites infectieuses. Aux USA, environ 500 enfants meurent chaque année de diarrhée infectieuse et plus de 200000 enfants âgés de moins de 5 ans sont hospitalisés pour déshydratation faisant suite à une diarrhée. Avant les années 1970, les agents des diarrhées qui pouvaient être diagnostiqués étaient des bactéries et des protozoaires. Bien qu'on suspectait souvent les virus, la plupart des cas de gastroentérites virales restait non diagnostiquée. En 1972, le **virus Norwalk** fut pour la première fois identifié par l'examen en microscopie électronique de particules virales agglutinées après mélange de selles obtenues en phase aiguë avec un serum de patient convalescent. Cet agent est maintenant reconnu comme **la** cause **de diarrhée d'origine virale la plus fréquente chez l'adulte.** En 1978, des rotavirus furent identifiés par l'examen en microscopie électronique d'échantillons de selles. Cet agent est maintenant reconnu comme **la cause la plus** fréquente **de gastroentérite chez l'enfant.** Au moins trois autres agents sont reconnus comme des causes importantes de diarrhée: a) les **adénovirus** entériques, b) les **calicivirus,** et c) les **astrovirus** (Tableau 36.1). Les virus tardèrent à être reconnus comme des agents de gastroentérites, principalement parce qu'ils ne se cultivent pas sur cellules. C'est grace à la technique

Tableau 36.1. Causes de gastroentérite virale chez l'homme

Type	Genome	Role Médical
Rotavirus		
Groupe A	ARN segmenté double brin	Cause majeure de diarrhée chez les enfants de 6-24 mois
Groupe B, C (rotavirus atypiques)	ARN segmenté double brin	Rares aux USA
Virus de Norwalk	ARN?	Cause majeure de diarrhées épidémiques chez les adultes
Petits virus ronds structurés (SRSV)		
Adénovirus entérique	ADN linéaire double brin	Deuxième cause de diarrhée chez les enfants après les rotavirus, moins importants chez les adultes
Calicivirus	ARN?	Infection des adultes et des enfants
Astrovirus	ARN positif simple	Infectent principalement les enfants et les personnes âgées

de microscopie électronique utilisée comme outil diagnostic sur les selles que ces agents furent identifiés. Il est probable que d'autres agents viraux soient identifiés comme source de gastroentérites car 40-50% des cas de diarrhées sont encore d'étiologie inconnue.

UN CAS

M.A., une petite fille de 7 mois vivant à Washington D.C., est passée récemment de l'alimentation maternelle au biberon. Alors qu'elle était jusque là gaie et tranquille, elle devint irritable à partir du 29 mars, commença à vomir et présenta une légère fièvre. Elle fut aussi atteinte de quelques troubles de l'appareil respiratoire supérieur, toux, écoulements nasaux et pharyngite. Les symptômes gastro-intestinaux persistèrent pendant 2 jours et le pédiatre diagnostiqua une ***gastroentérite à entérovirus*** *par détection de l'antigène viral dans les selles avec un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, voir chapitre 55). Une solution de réhydratation orale lui fut administrée à la maison et M.A. guérit le 6ème jour sans complication.*

Les questions suivantes se posent:

1. Comment M.A. a-t-elle été contaminée?
2. Y-a-t-il une relation quelconque avec le printemps?
3. Peut-elle encore contracter la même maladie?
4. Pourquoi le pédiatre a-t-il suspecté cet agent étiologique?

EPIDÉMIOLOGIE

Le pic d'incidence des infections à rotavirus aux USA apparait entre l'âge de 6 mois et 2 ans. **La plupart des individus ont été infectés** et sont immuns contre les infections graves à rotavirus dès l'âge de 4 ans. Les adultes ou les enfants plus âgés déjà séroconvertis et réexposés à un gros inoculum de virus ou qui deviennent immunodéprimés peuvent développer quelques symptômes légers. Les parents de jeunes enfants atteints d'infections primaires peuvent être atteints légérement. Les risques de complications de déshydratation dues aux gastrentérites virales s'accroissent chez certains individus comme les enfants et les adultes malnutris, particulièrement dans les pays en voie de développement, et chez les gens âgés dont l'immunité s'affaiblit.

Les maladies induites par les infections à rotavirus ont une **distribution saisonnière** aux USA avec un pic en hiver et une baisse durant les mois chauds. Dans les pays tropicaux, les infections endémiques à rotavirus s'observent toute l'année. Des études récentes ont montré que les rotavirus sont à l'origine d'une seule épidémie annuelle qui se déplace séquentiellement d'ouest en est. L'épidémie apparait en octobre et en novembre au Mexique et dans les états du sud-ouest des USA, puis progresse dans le pays durant les mois d'hiver pour atteindre le nord-ouest et les provinces maritimes du Canada en mars et en avril. (Fig. 36.1). D'autres virus commme les virus influenza et le virus respiratoire syncitial ont aussi une distribution saisonnière caractéristique mais cette vague régulière est spécifique des rotavirus. Les conditions climatiques, comme les basses températures et la faible hygrométrie, pourraient favoriser la survie du virus, facilitant ainsi la transmission. Cependant, l'épidémie débute dans le climat chaud de Mexico et le pic d'épidémie se développe simultanément dans les cités du nord et du sud dont les températures et les taux d'hygrométrie sont différents. Ainsi, cette théorie n'explique pas entièrement la diffusion caractéristique des rotavirus.

Comme dans d'autres pathologies virales, on peut rencontrer des enfants qui développent une gastroentérite à rotavirus sans contact avec une personne en



Figure 36.1 Pics d'infection à rotavirus en Amérique du nord entre 1984 et 1988. Les mois d'activité maximale sont en lettres majuscules

phase symptomatique. La contamination peut, en effet, résulter de la rencontre avec une personne qui excrète le virus asymptomatiquement. L'excrétion asymptomatique de rotavirus est reconnue comme pouvant survenir jusqu'à une semaine avant le début de la diarrhée et quelques jours après la disparition des symptômes. Certains enfants excrètent du virus sans jamais présenter de symptômes.

CONTAMINATION

L'infection endémique à rotavirus est due principalement à la transmission inter-humaine. Le mode principal de contamination est la contamination oro-fécale. Les rotavirus sont excrétés dans les fécès en grande quantité pouvant atteindre 10^9 particules infectieuses par ml. **La contamination par seulement 10 particules infectieuses peut entrainer l'infection.** Des épidémies dues à la contamination de circuits d'adduction d'eau municipale ou de produits alimentaires sont décrites mais restent rares. Il a été postulé que les rotavirus pouvaient contaminer par **voie respiratoire** au travers d'aérosols infectieux. Cette possibilité repose sur des épidémies bien décrites dans lesquelles la transmission oro-fécale ne pouvait pas être mise en évidence et sur le fait que les symptômes respiratoires peuvent précéder d'un ou deux jours le développement de la gastroentérite. La plupart des épidémies de gastroentérites virales dues à l'agent de Norwalk trouvent leur origine dans une même source, les fruits de mer, l'eau du réseau municipal ou l'eau de puit.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Les rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae*. Ils sont parmi les quelques rares virus humains possédant un **génome à ARN double brin** dont la

structure ressemble à l'ADN double brin. Une autre propriété (partagée entre autres avec les orthomyxovirus) distinguant le génome des rotavirus est leur **segmentation.** Les particules de rotavirus en microscopie électronique ont une morphologie en forme de roue avec des petits rayons et une jante externe (rota signifie roue en latin) (Fig. 36.2). La taille de ces particules est de 70 nm de diamètre. La particule possède une structure icosahèdrique avec une capside interne et externe. L'infectivité nécessite une membrane externe intacte, indispensable pour la **stabilité en milieu acide,** une caractéristique essentielle des microorganismes dont la voie de pénétration est gastro-intestinale. Deux protéines de capside externe, une hémagglutinine (VP4) et une glycoprotéine (VP7) induisent la formation d'anticorps neutralisants.

La capside contient 11 segments d'ARN double brin ainsi qu'une **ARN polymerase (transcriptase) virale ARN-dépendante** pour la transcription des segments d'ARN génomique en ARNm. Cette enzyme est absente des cellules animales et doit donc être apportée par le virion durant l'infection. Par l'utilisation de techniques de translation in-vitro et par l'analyse de virus présentant des réassortiments génomiques, les produits des gènes (protéines structurales ou non) de chacun des 11 segments ont été définis.

La réplication des rotavirus nécessite un **traitement protéasique** préalable pour rendre la plupart des souches infectieuses. La protéolyse clive une protéine de capside externe facilitant la pénétration des virus dans les cellules. La réplication virale débute alors dans le cytoplasme cellulaire par la synthèse de brins complémentaires d'ARN de polarités positive et négative (Fig. 36.3). Les **brins d'ARN positifs** fonctionnent comme des ARNm et s'associent avec les brins complémentaires d'**ARN négatifs** pour former des segments double brins. Les particules se forment dans le cytoplasme et bourgeonnent au travers de la membrane du reticulum endoplasmique emportant les protéines virales de surface. Les particules virales mures sont ensuite libérées dans l'environnement extracellulaire lors de la lyse de la cellules infectée.

Six groupes de rotavirus ont été définis sur la base des caractéristiques antigéniques (A à F). Les **rotavirus du groupe A** ont un antigène commun et sont les seuls rotavirus causant de fréquentes infections aux USA. Les **rotavirus du groupe B** sont connus pour entraîner des diarrhées chez le porc, mais sont à l'origine d'épidémies en Chine chez les adultes et les enfants. Les autres groupes sont, soit peu fréquents, soit leur rôle chez l'homme n'est pas clair.

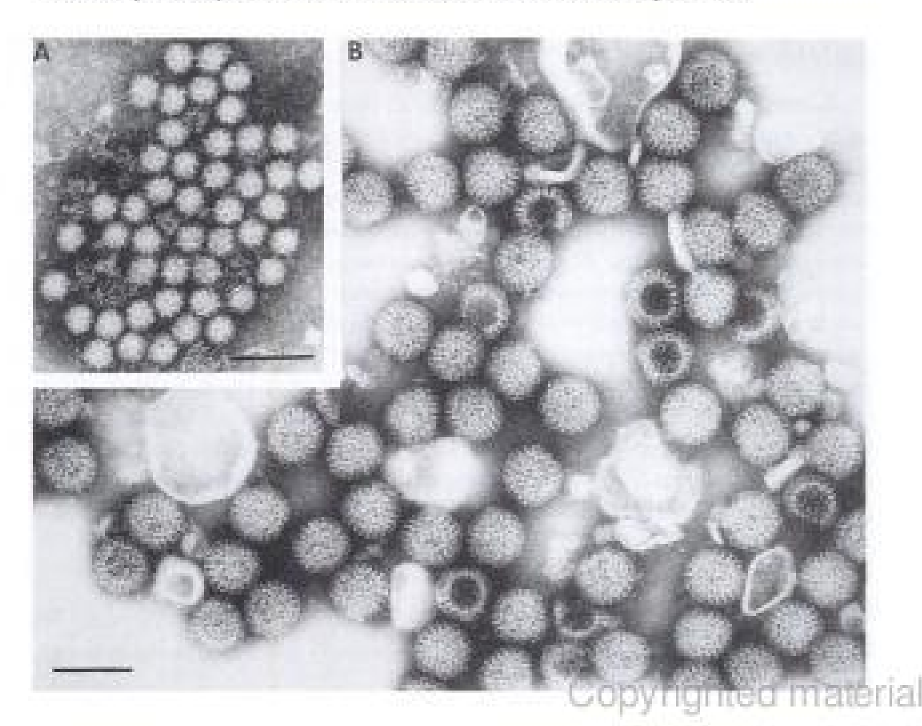


Figure 36.2. Clichés en microscopie électronique de particules virales en coloration négative. A, virus de Norwalk; B, rotavirus.

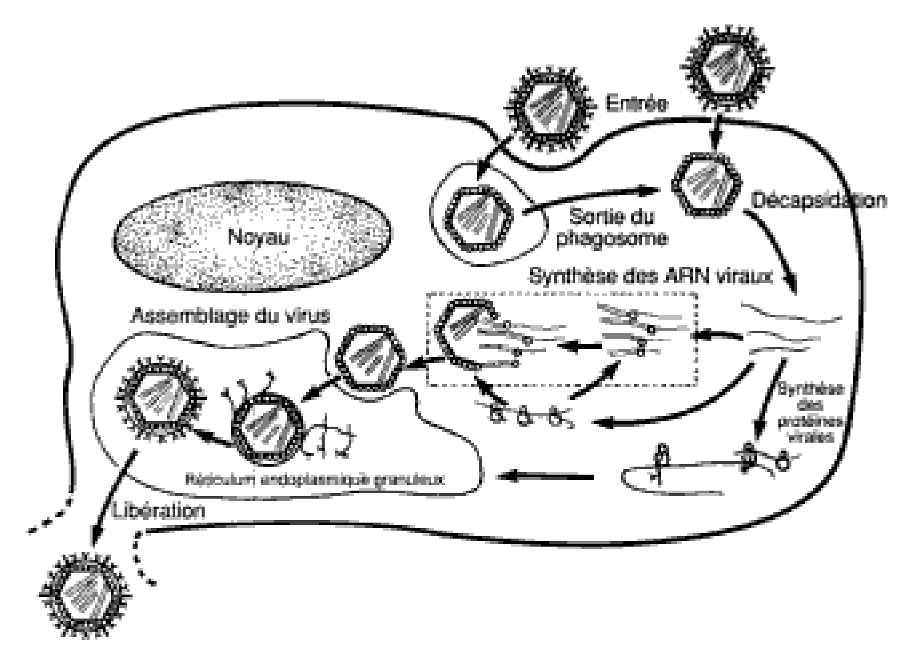


Figure 36.3 Le cycle de réplication des rotavirus

POUVOIR PATHOGÈNE

Les rotavirus induisent un spectre de maladies allant de l'infection asymptomatique à la diarrhée grave avec une possibilité de déshydratation fatale. Les **gastroentérites graves** surviennent surtout chez les enfants âgés de 6 à 24 mois. Comme dans le cas de M.A., les infections par les rotavirus présentent une incubation de 2 jours puis une phase de vomissement précédant la gastroentérite de 2 à 3 jours. La **diarrhée liquide** peut persister 3 à 8 jours chez les nouveau-nés présentant des symptômes. La **fièvre** et des **douleurs abdominales** sont fréquentes. Aucun globule rouge ni leucocyte n'est généralement retrouvé dans les selles de patients présentant une gastroentérite à rotavirus.

Des changements morphologiques de la muqueuse de la partie proximale de l'intestin grêle sont retrouvés au niveau des biopsies chez les nouveau-nés et les enfants en phase de gastroentérite à rotavirus; ils comprennent un raccourcissement et une atrophie des villosités, des villosités dénudées et une infiltration de la lamina propria par des cellules mononucléaires.

Chez les nouveau-nés âgés de moins de 6 mois, l'infection par les rotavirus est moins fréquente, excepté chez les prématurés qui peuvent se contaminer lors des épidémies dans les unités de soins néonataux. Les enfants nés à terme peuvent excréter des rotavirus dans leurs selles mais restent souvent asymptomatiques, pour des raisons encore mal comprises. Il est possible que l'immunité passive transférée durant le troisième trimestre de la grossesse protège les nouveau-nés. Dans le cas des enfants prématurés, les anticorps maternels antirotavirus n'auraient pas encore été transférés. Chez les enfants âgés de plus de 6 mois, les rotavirus sont une source majeure d'infection nosocomiale.

Les adultes présentent en général des infections par les rotavirus plus discrètes voire asymptomatiques. En effet une **immunité persistante** s'installe après une infection primaire. Les symptômes apparaissent lorsque la taille de l'inoculum est suffisante pour surpasser l'immunité préexistante. Dans certains cas, les rotavirus peuvent entraîner une diarrhée du voyageur chez les enfants et les adultes. Ils sont néanmoins rarement à l'origine de cette pathologie comparativement à d'autres pathogènes.

Des diarrhées chroniques et une excrétion prolongée ont été associées à l'infection par des rotavirus chez des enfants présentant un **déficit en lymphocyte T.** Les patients, présentant une immunodépression thérapeutique en vue d'une transplantation de moelle osseuse, ont aussi un risque accru.

DIAGNOSTIC

La plupart des agents viraux responsables de gastroentérites poussent difficilement en culture cellulaire. Les tests qui détectent les antigènes viraux dans les selles sont donc devenus les méthodes de diagnostic les plus fréquentes. Des **tests de détection des antigènes viraux,** comme celui utilisé dans le cas de M.A., sont largement disponibles pour la détection des rotavirus et des adénovirus. Pour les autres étiologies possibles de gastroentérite, l'examen en microscopie électronique des selles d'un individu peut permettre la mise en évidence de particules présentant une morphologie caractéristique. Cependant un titre viral relativement élevé doit être présent dans l'échantillon pour que le virus puisse être détecté. L'immuno-électromicroscopie permet d'abaisser le seuil de détection en ajoutant aux selles des anticorps spécifiques du virus qui agrègent les particules virales.

La sérologie n'est généralement d'aucune utilité. La plupart des individus atteints de gastroentérite virale vont multiplier par 4, ou plus, leur titre en anticorps entre un sérum prélevé durant la phase aiguë et un autre prélevé 2 à 3 semaines plus tard durant la phase de convalescence. Cependant, il n'existe pas de test sérologique satisfaisant. En effet le développement de tests sérologiques nécessite la production de grandes quantités d'antigènes, or la plupart des virus intestinaux ne peuvent être cultivés *in-vitro*. Le dépistage sérologique est donc limité à la recherche.

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement démontré des gastroentérites virales. L'application de précautions universelles de **prévention des infections,** telles que le lavage des mains ou le port de protections (gants, blouse) est importante pour limiter les risques de diffusion de la maladie. Le patient devra recevoir un traitement symptomatique (**réhydratation** orale ou intra-veineuse). Plusieurs approches nouvelles de prévention et de traitement des gastroentérites virales sont en cours de considération. Les muqueuses ne contiennent que de faibles concentrations d'IgA secrétoires. L'**administration orale** de préparations de gammaglobulines contenant des titres élevés en anticorps dirigés contre les virus entériques pourrait augmenter l'activité antivirale. Une autre approche utilise des **inhibiteurs des protéases.** Les rotavirus nécéssitent une activité protéolytique pour cliver les protéines de surface et permettre une pénétration efficace dans les cellules. D'autres virus entériques peuvent requérir une telle activité. En prévenant le clivage avec un inhibiteur de protéase, il serait possible d'atténuer l'infection. Néanmoins de nombreuses questions, telle que le rôle de cette activité protéasique dans la digestion doivent encore être considérées. Une troisième approche fait appel à l'**immunisation par voie orale** avec un vaccin rotavirus vivant et atténué. Deux points importants sont à prendre en considération: (a) le niveau de réponse immunitaire après vaccination chez les nouveaux-nés à hauts risques et (b) l'absence de pouvoir pathogène du virus atténué pour les sujets contacts.

LES AUTRES VIRUS ENTÉRIQUES

A coté des rotavirus qui sont les plus fréquemment à l'origine d'infections entériques, d'autres agents peuvent être impliqués. Le **virus de Norwalk** est le prototype d'un groupe dénommé virus de type Norwalk ou SRSV pour **small round structured viruses.** Leur taille est de 25-35 nm de diamètre (Fig. 36.2). Les membres de ce groupe sont denommés d'après la zone géographique où l'épidémie a été décrite (ex: agent de Hawaï, agent du comté de Montgomery). Ces agents ne sont habituellement responsables que de maladies endémiques, sporadiques mais attirent l'attention par le développement d'**épidémies explosives.** Ils sont transmis par la nourriture, par l'eau contaminée ou par contacts inter-

humains. Les **adénovirus**, en tant que cause d'infections des voies aériennes supérieures, sont bien connus (Chapitre 38). Cependant, deux sérotypes particuliers (numéro 40 et 41) sont à l'origine de diarrhées, surtout chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Des épidémies dues aux **calicivirus** ont été décrites particulièrement dans des établissements. Selon la prévalence des anticorps spécifiques, la plupart des gens sont infectés par ces virus avant l'age de 12 ans. Les **astrovirus** appartiennent à un autre groupe de virus mal connus à l'origine d'affections entériques, principalement chez les enfants. (Note de traducteur: certains **coronavirus** sont aussi responsables de diarrhées.)

LECTURES CONSEILLÉES

Dolin R, Treanor JJ, Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. J Infect Dis 1987;155:365-376.

Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sherwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. J Infect Dis 1986;154:871-880.

Yolken RH, Maldonado Y, Rinney J, Vonderfecht S. Epidemiology and potential methods for prevention of neonatal intestinal viral infections. Rev Infect Dis 1990;12 (Suppl 4):S421-S427.

Rétrovirus humains: le SIDA et autres maladies

37

Cody Meissner et John M. Coffin

Concernant le Sida, l'ancien chirurgien et général des Etats Unis, C. Everett Koop, a écrit :

«Le Sida est une maladie menaçant la vie et un problème public majeur. Ses effets sont et continuent à être dévastateurs. Il a été estimé que 270.000 cas de Sida se seront développés jusqu'à la fin de l'année 1991, avec 179.000 décès au cours de la décennie depuis l'identification de la maladie. Au cours de l'année 1991, environ 145.000 patients atteints du Sida auront besoin d'aides médical et social à un coût situé entre 8 et 16 billions de dollars.»

Deux caractéristiques font du Sida un fléau unique parmi les maladies infectieuses: (a) il est fatal de façon uniforme et (b) la plupart de ses effets dévastateurs ne sont pas directement induits par l'agent en cause. A travers la suppression de la réponse immunitaire de l'hôte par le virus du Sida (ou virus de l'immunodéficience humaine, VIH), des agents opportunistes sont libres d'induire des maladies. La plupart des syndromes observés chez les patients atteints du Sida résultent de ces infections secondaires. Le Sida est apparu pour la première fois aux Etats Unis en 1978 et les syndromes ont été décrits en 1981 chez des homosexuels ayant des partenaires sexuels multiples. Il est évident que des cas de Sida non identifiés ont pu apparaître plus tôt. A la fin de l'année 1981, la maladie a été identifiée chez des toxicomanes hétérosexuels. Les premiers cas parmi les hémophiles recevant des transfusions du facteur VIII ont été décrits en 1982. Peu après, la transmission de l'agent infectieux présumé à des partenaires hétérosexuels des toxicomanes et des hommes bisexuels a été rapportée.

Les manifestations cliniques du Sida sont décrites en détail dans le chapitre 67.

CAS CLINIQUE

Le garçon G. est né par césarienne après une grossesse de 36 semaines chez une prostituée de 19 ans en phase terminale du Sida. La mère a développé un deuxième épisode de pneumonie à Pneumocystis carinii *deux semaines avant l'accouchement. Malgré des efforts thérapeutiques intenses incluant l'intubation et une ventilation assistée, la mère est morte deux heures après l'accouchement suite à des problèmes respiratoires.*

Des anticorps IgG anti-VIH ont été détectés chez l'enfant par un test ELISA et par Western Blot (voir «Diagnostic»). L'enfant n'avait pas reçu de sang ou de produits sanguins. A l'âge de 4 mois, il souffrait d'un faible gain de poids, d'un muguet extensif (candidose orale), d'une lymphadénopathie diffuse (grossissement des ganglions) et d'une diarrhée persistante. Il a développé une pneumonie progressant rapidement et est

décédé d'une pneumonie à Pneumocystis. *Le cytomégalovirus a pu être isolé en culture à partir de tissus de poumon obtenus à l'autopsie.Le diagnostic du Sida chez cet enfant a été basé sur la connaissance de l'infection VIH chez la mère et sur l'absence d'autres facteurs pouvant être responsables de l'immunosuppression chez le nouveau-né. La séropositivité VIH chez l'enfant (c.a.d. anticorps anti-VIH), peut être due cependant aux anticorps maternels transmis au travers du placenta. Les anticorps maternels anti-VIH acquis de façon passive peuvent persister pendant 15 mois; une sérologie positive chez des enfants jeunes ne veut donc pas nécessairement dire qu'ils sont infectés par le virus. Puisque l'enfant est né par césarienne, n'a eu aucun contact avec sa mère après l'accouchement et n'a pas reçu de produits sanguins, il est très probable que l'infection ait été acquise* in utero *par voie transplacentaire.*

HISTOIRE DES RÉTROVIRUS

Pour comprendre le rôle des rétrovirus comme agents étiologiques du Sida, il est nécessaire de revenir sur la découverte des liens entre virus et cancers. A la fin des années 1960, une classe inhabituelle de virus a été identifiée comme porteurs d'information génétique sous forme de molécules d'ARN. Des virus contenant de l'ARN ne présentaient pas une nouveauté, mais ces virus étaient uniques dans le sens qu'ils contenaient une enzyme non identifiée jusqu'alors, la **transcriptase inverse**. Cette enzyme utilise l'ARN comme matrice et inverse la direction habituelle de l'information génétique en synthétisant un copie d'ADN complémentaire qui s'intègre à la suite dans le génome cellulaire de l'hôte. Cet ADN, appelé **provirus**, correspond a un état intermédiaire du cycle réplicatif.

Quelques uns de ces virus (appelés maintenant **rétrovirus** à cause de leur mode de réplication inverse) sont capables d'induire des tumeurs. Un tel virus a été isolé pour la première fois en 1911, quand Peyton Rous a décrit que des tumeurs pouvaient être induites chez le poulet par un virus transmissible à travers des extraits filtrés (connu à la suite comme **VSR**, Virus du Sarcome de Rous). Des centaines de rétrovirus ont été isolés par la suite chez de nombreux groupes de vertébrés. Au début des années 1960, un virus induisant des tumeurs chez le chat a été découvert, nommé aujourd'hui **virus de l'immunodéficience féline**. Ce virus s'est avéré important dans la compréhension de la biologie des rétrovirus pour deux raisons. D'une part, Il induit une immunodéficience chez le chat, similaire à celle observée plus tard chez les patients atteints du Sida. D'autre part, le virus de l'immunodéficience féline est transmis entre chats domestiques constituant ainsi un modèle valable pour des études épidémiologiques des infections rétrovirales. Jusqu'à la fin des années soixante-dix, l'idée qu'un virus pouvait être à l'origine de la transmission de cancers était accueillie avec beaucoup de septicisme. Puisque le cancer apparaissait comme une altération génétique, il était difficile de concevoir qu'un virus pouvait interagir avec l'ADN de la cellule hôte afin d'induire des changements oncogéniques. La découverte de la transcriptase inverse a suggéré un mécanisme possible pour l'induction d'un changement génétique permanent.

ISOLEMENT ET CARACTÉRISATION DE RÉTROVIRUS HUMAINS

Depuis 1980, deux groupes de rétrovirus capables **d'induire des maladies chez l'homme** ont été isolés et caractérisés (tableau 37.1). Pendant plusieurs années avant 1980, on a pensé que des rétrovirus pouvaient être des agents pathologiques pour l'homme. Mais il était difficile de le prouver, car les virus ne se multipliaient pas en culture cellulaire. Plusieurs progrès dans la technologie

Tableau 37.1. Rétrovirus humains pathogènes

groupe HTLV	
HTLV-I	Agent étiologique de certains lymphomes cutanés à cellules T; impliqué dans la myélopathie à HTLV-I (appelée également paraparésie spastique tropicale)
HTLV-II	n'est pas associé de façon décisive à une maladie spécifique; identifié dans des cas de leucémies à tricholeucocytes
Lentivirus	
VIH-1	agent étiologique du SIDA
VIH-2	apparenté mais distinct du VIH-1; agent étiologique du SIDA, en particulier en Afrique de l'Ouest

des cultures cellulaires ont permis de surmonter cet obstacle. Un des plus importants a été celui de la découverte du **facteur de croissance des cellules T** (ou interleukine 2, IL-2) qui stimule la croissance des lymphocytes T *in vitro*. Ces lymphocytes ont alors été utilisés pour l'isolement du virus des lymphoces T. Le premier, **HTLV-I**, a été isolé à partir de cellules de deux patients présentant des lymphomes à cellules T de l'adulte. Des isolats HTLV-I chez d'autres patients leucémiques se sont avérés très proches par des analyses sérologiques et d'hybridations d'acides nucléiques. Des études épidémiologiques ont suggéré une lien causal entre l'infection à HTLV-I et le développement de lymphomes chez quelques pour-cent des patients infectés depuis plus de 40 ans. Un virus similaire, **HTLV-II**, a été isolé plus tard chez un patient atteint d'une leucémie à tricholeucocytes, mais son rôle dans une pathologie humaine est moins clair à présent.

Les tumeurs malignes causées par le HTLV-I, le lymphome et la leucémie à cellules T de l'adulte, sont fatales de façon uniforme, mais relativement rares (même chez les individus infectés) et sont limitées à certaines populations spécifiques. Plus récemment, l'infection à HTLV-I a été associée aux maladies progressives de la moelle épinière, telle que la paraparésie spastique tropicale et la myéolopathie associée à HTLV-I. Il a été supposé que le HTLV-I était impliqué dans le développement de ces maladies à cause de la présence d'anticorps spécifiques et l'isolement du virus à partir de liquides cérébro-spinaux et de sérums de ces patients.

Le HTLV-I a attiré beaucoup d'attention, d'une part parce qu'il s'agissait du premier rétrovirus humain connu et d'autre part à cause de ses aspects biologiques nouveaux. Malgré sa faible incidence aux Etats Unis de nos jours, la problématique de la dissémination du virus au travers des transfusions de sang a été prise en compte et un dépistage systématique du sang afin de détecter la présence de ce virus a été instauré. De façon fortuite, l'étude de ce virus a apporté la technologie nécessaire pour l'isolement de l'agent du Sida quelques années plus tard. Ainsi, trois ans après la première description de la maladie en 1981, il a été démontré que le Sida était causé par un rétrovirus. Le virus eut plusieurs appellations lors de son premier isolement, mais il est connu aujourd'hui sous le nom de **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**. Le reste de ce chapitre est focalisé sur ce virus.

Paradigme: de nouvelles épidémies de maladies infectieuses

Comment les nouvelles épidémies de maladies infectieuses surgissent-elles ? Dans certains cas, comme celui de la grippe, le virus est déjà présent chez l'homme ou chez certaines populations d'animaux et subit des réarrangements génétiques donnant naissance à de nouvelles souches plus virulentes. Dans d'autres cas, l'agent est présent chez l'animal comme un facteur relativement inoffensif mais devient virulent chez l'homme après un changement génétique.Dans le cas de l'épidémie du Sida, il existe des arguments génétiques forts pour supposer que des virus proches du VIH soient présents

depuis longtemps au sein des populations de primates non humains. Deux possibilités sont évoquées pour expliquer l'émergence de l'épidémie du Sida chez l'homme: soit que des virus de primates non humains aient muté vers une forme plus virulente, soit que ces virus virulents existaient déja depuis longtemps. Dans les deux cas, les changements dans le comportement de l'homme ont facilité la dissémination du virus. Il est possible que des cas sporadiques de Sida soient apparus parmi des gens en contact avec des singes infectés sans que ce virus ait été transmis à d'autres individus. Le début de l'épidémie du Sida est probablement liée à la transmission accrue entre personnes entrées en contact avec le virus à cause de l'urbanisation de certaines régions d'Afrique, des changements dans les habitudes sexuelles et de la contamination de seringues utilisées par les toxicomanes.

Que savons-nous à propos de l'extinction d'épidémies sévères de maladies infectieuses ? L'épidémie du Sida de nos jours présente un parallèle frappant avec le passé. A la fin du 15ème siècle, un fléau apparemment nouveau, la **syphilis**, a donné lieu à des épidémies dévastatrices. Pendant les 60 premières années de son histoire, elle était une maladie très différente de celle qu'on connait aujourd'hui. Au lieu de progresser (en absence de traitement) vers des manifestations chroniques d'un troisième stade, la syphilis des 15ème et 16ème siècle était une maladie aiguë avec une mortalité élevée. Nous ne connaissons pas la cause du changement abrupt du tableau pathologique de la syphilis, mais nous pouvons l'imaginer. Dans le cadre des maladies infectieuses transmissibles, un agent responsable d'une maladie aiguë fatale induit l'élimination des contacts indispensables à la propagation de la maladie réduisant ainsi considérablement sa probabilité de transmission. En revanche, un agent responsable d'une maladie chronique possède une plus grande probabilité d'être transmis à un nouvel hôte. C'est ce qui aurait pu se passer pour le VIH ou des virus apparentés au VIH chez les singes. En revanche, chez l'homme il est improbable que le Sida évolue vers un tel stade d'équilibre puisqu'une personne infectée par le VIH peut transmettre le virus pendant une très longue période. Une atténuation naturelle de l'épidémie du SIDA n'est donc pas prévisible. Ainsi, l'interruption de l'épidémie du SIDA dépend plus de la mise au point de vaccins antiviraux ou de chimiothérapies efficaces que de changements évolutifs du virus ou de l'hôte.

RÉTROVIRUS

Les rétrovirus possèdent une nucléocapside petite et sphérique entourée d'une enveloppe. Le génome contient deux molécules d'ARN identiques associées sous

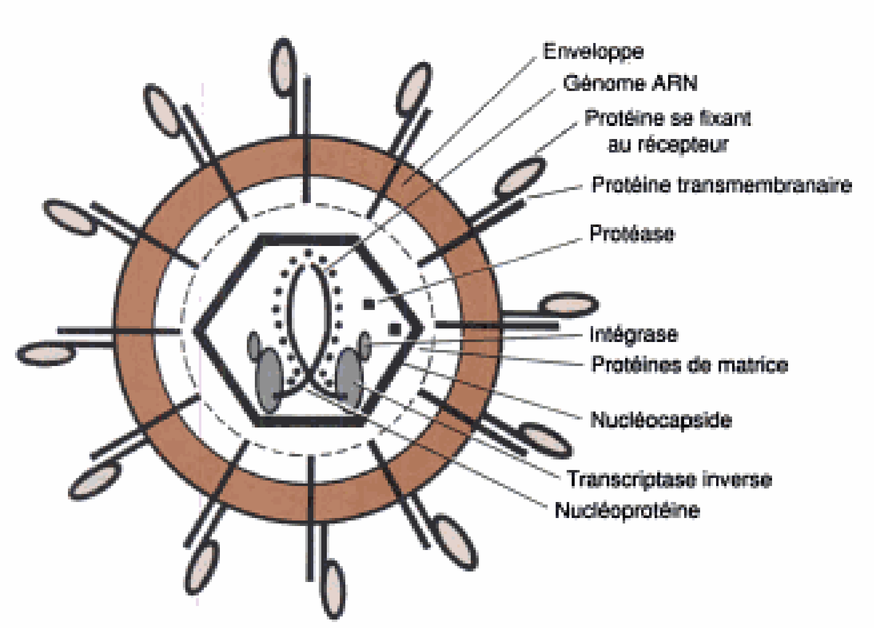


Figure 37.1. Dessin schématique montrant les protéines virales et d'autres structures

trans-activation. Le gène *tat* du VIH (Fig. 37.4) fonctionne comme un facteur de trans-activation. Ces facteurs augmentent de façon significative l'expression des ARN et des protéines viraux. *tat* induit une transcription plus importante d'ARN par l'ARN polymérase, tandis que *rev* régule la manière avec laquelle l'ARN est processé et traduit en protéines. (c) Les provirus contiennent des signaux qui peuvent activer l'expression lors de la stimulation des cellules par des antigènes ou lors de l'infection par d'autres virus (tel que le virus de l'herpès). Après l'infection des lymphocytes et l'intégration du provirus, le processus d'infection peut s'arrêter, afin d'être réinitié beaucoup plus tard d'une manière explosive par des stimuli inconnus. Il en résulte un niveau élevé de trans-activation, conduisant à une poussée de production virale et à une mort rapide de la cellule. La nécessité de signaux d'activation secondaire pour compléter le cycle viral pourrait être responsable de la longueur imprévisible de la maladie.

Variation antigénique

Une caractéristique unique de l'infection par le VIH consiste en l'incapacité de la réponse immune de l'hôte à éliminer complètement la réplication virale (même si elle semble importante dans la suppression de la réplication lors de la phase latente de la maladie). Ceci est un paradoxe, car pour la plupart des infections virales, la présence d'anticorps indique une immunité, une protection et un pronostic favorable. Comment le VIH est-il capable de survivre malgré la réponse immunitaire de l'hôte ? Deux mécanismes peuvent intervenir. Les cellules infectées de façon latente et n'exprimant pas d'antigènes à leur surface peuvent ne pas être détectées par la réponse immune. Le virus peut également masquer ou changer sa spécificité antigénique.Quels produits du VIH sont importants pour diriger la réponse immune de l'hôte ? Les gènes VIH qui codent pour les protéines virales internes (*gag* et *pol*) sont relativement stables d'un isolat à l'autre, mais le gène *env* montre fréquemment des mutations qui entraînent des modifications de son produit, la glycoprotéine de surface. Des anticorps dirigés contre les protéines *gag* et *pol* sont détectés chez l'individu infecté, mais semblent moins important. En revanche les anticorps anti-enveloppe peuvent neutraliser le virus. Les glycoprotéines d'enveloppe du VIH possèdent deux caractéristiques inhabituelles. Premièrement, elles présentent un niveau de glycosylation très élevé (nombreuses chaînes de polysaccharides ajoutées par les enzymes de l'hôte et donc invisibles d'un point de vue antigénique par l'hôte). Deuxièmement, elles contiennent des **régions hypervariables** qui permettent au virus de présenter de nouvelles spécificités antigéniques à l'hôte. Les segments de la glycoprotéine de surface qui sont impliqués dans l'interaction avec les récepteurs cellulaires doivent, en revanche, être génétiquement conservés. Ces fragments conservés

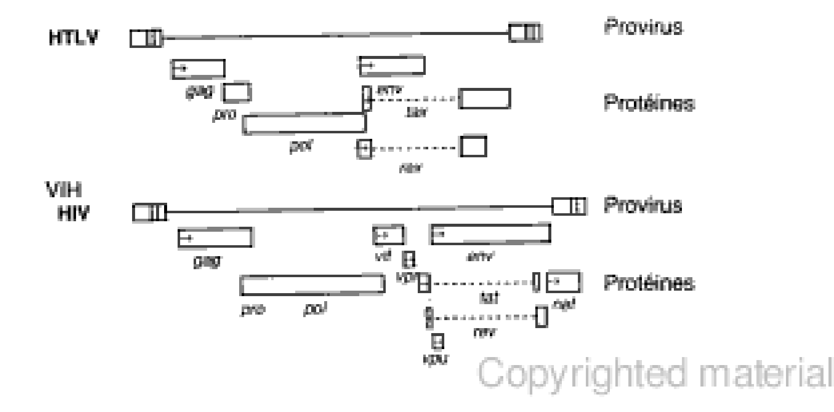


Figure 37.4. Organisation génétique de rétrovirus humains. Le trait en haut désigne chaque fois le provirus avec ses séquences de contrôle montrées sous forme de carrés aux extrémités. Les carrés au-dessous indiquent la localisation des gènes viraux, les traits pointillés ceux dont la fonction est incertaine. Remarquez que chacun de ces virus contient des gènes supplémentaires en dehors de ceux qui codent pour les protéines virales Gag, Pol et Env.

pourraient être cachés et protégés de l'action des anticorps neutralisants par les régions hypervariables. Le VIH peut constamment varier sa composition antigénique à sa surface, ce qui lui permettrait d'éviter une inactivation. Si ceci s'avère être un mécanisme important. Le VIH ressemblerait au virus de la grippe et aux trypanosomes responsables de la maladie du sommeil dans le sens qu'il échappe aux réponses immunitaires en modifiant les antigènes majeurs de surface. Un tel mécanisme empêcherait le développement d'un vaccin efficace comportant uniquement les régions hypervariables de la glycoprotéine de surface.

Un deuxième rétrovirus a été isolé chez des patients en Afrique de l'Ouest atteints du SIDA. Ce nouveau virus, appelé **VIH-2**, possède une glycoprotéine d'enveloppe plus apparentée à un virus de singe (virus de l'immunodéficience simienne de l'espèce mangabey enfumé (SIV sm) qu'au VIH-1 qui est lui apparenté au SIV du chimpanzé (SIV cpz). Des différences majeures existent entre les séquences des deux types de VIH. Les anticorps dirigés contre la glycoprotéine de surface du VIH de type 1 ne reconnaissent que partiellement le VIH-2. Les anticorps dirigés contre les protéines de la nucléocapside de VIH-1 et VIH-2 montrent une certaine réactivité croisée. Le Sida peut ainsi être induit par un ou plusieurs virus distincts mais apparentés.

TRANSMISSION

La distribution de l'infection VIH dans la population est compatible avec la fragilité de cet agent infectieux sous forme libre et son incapacité à passer à travers les surfaces intactes du corps. Il ressemble par cet aspect au virus de l'hépatite B, néanmoins plus contagieux, qui possède une distribution épidémiologique similaire aux Etats Unis. Le VIH a été identifié dans différents liquides du corps incluant le sang périphérique, le sperme, les sécrétions cervicales, le lait maternel, l'urine, le liquide céphalo-rachidien, la salive et les larmes. Il est peu probable que ces quatre derniers liquides biologiques représentent une voie de transmission importante. A quelques exceptions près, le VIH se transmet actuellement aux Etats Unis par trois voies : contact sexuel, injection intraveineuse et passage vertical de la mère à l'enfant. De nos jours, la transmission hétérosexuelle et la transmission congénitale de la mère à l'enfant deviennent plus importantes en ce qui concerne la dissémination du Sida aux Etats Unis. L'incidence du Sida dans différents groupes à risque est présentée dans le tableau 37.2.

En 1991, les hommes homosexuels et bisexuels représentaient 70% des cas de Sida aux Etats Unis (incluant les 8% qui sont aussi des toxicomanes). Le facteur de risque le plus clair est le nombre élevé de partenaires sexuels et la participation

Tableau 37.2. Incidence (par million d'habitants) de SIDA et risque relatif par rapports aux groupes raciaux et ethniques, l'âge et les catégories de transmission, 1981-1987 [a]

Catégorie	Blancs	Noirs	Hispaniques	Autres
Homme adulte	380,8 (1,0)	1068,1 (2,8)[b]	1036,3 (2,7)[b]	141,0 (0,4)[b]
Femme adulte	12,2 (1,0)	161,1 (13,2)[b]	104,6 (8,6)[b]	11,1 (0,9)
Homme homosexuel	298,6 (1,0)	413,8 (1,4)[b]	513,9 (1,7)[b]	94,7 (0,3)[b]
Homme bisexuel	46,8 (1,0)	177,7 (3,8)[b]	126,3 (2,7)[b]	24,9 (0,9)[b]
Toxicomane hétérosexuel usager de drogues intraveineuses	10,1 (1,0)	201,2 (19,9)[b]	195,1 (19,3)[b]	4,2 (0,3)[b]
Hémophilie	2,6 (1,0)	1,4 (0,6)[b]	2,7 (1,0)	1,7 (0,7)
Transfusion	51,1 (1,0)	7,5 (1,5)[b]	6,5 (1,3)	5,0 (1,0)
Pédiatrie (toutes causes)	3,8 (1,0)	46,3 (12,1)[b]	26,1 (6,8)	3,2 (0,8)

[a] le risque relatif est indiqué entre parenthèses; relatif à l'incidence observée chez les Blancs
[b] le risque relatif significativement différent de 1,0 ($P<0,05$).

de 1:1 contrairement au ratio de 13:1 aux Etats Unis. Une étude a montré que les hommes hétérosexuels d'Afrique atteints du Sida possèdent un nombre de partenaires sexuels beaucoup plus élevé que ceux sans Sida. D'autres facteurs de risque incluent la résistance plus faible à l'infection due à la présence simultanée d'autres maladies sexuellement transmises. Indépendamment des différents taux de transmission, les stratégies de prévention des épidémies hétérosexuelles devraient cibler de préférence les individus jeunes ayant une vie sexuelle active. Chez les hommes adultes de certaines régions d'Afrique, le Sida est déjà devenu la cause majeure de décès.

La transmission congénitale, comme dans le cas du bébé G., est la voie majeure de transmission en ce qui concerne le Sida pédiatrique. Jusqu'en Avril 1991, 2900 cas de Sida ont été déclarés aux Etats Unis chez les enfants âgés de moins de 13 ans. Ceci représente 2% de la totalité des cas de Sida. Plus de 90% de tous les nouveaux cas pédiatriques sont liés à une mère VIH-séropositive. Approximativement 50% des enfants atteints du Sida sont nés d'une mère toxicomane. Dans certaines régions urbaines, ceci peut prendre des proportions importantes. Dans le centre de New York, par exemple, 20% des nouveau-nés possèdent des anticorps anti-VIH. Environ 30% de ces enfants sont infectés par le VIH. La transmission intra-utérine apparaît comme une des voies de transmission (1/3 des cas), mais l'infection s'acquiert majoritairement au moment de l'accouchement (que ce soit par les voies normales ou par césarienne) ainsi que par le lait maternel.

La transmission du VIH parmi le personnel soignant représente un cas particulier. Des études extensives ont démontré que la transmission du VIH dans les centres médicaux est extrêmement rare. Le risque d'une infection accidentelle après piqûre avec une aiguille utilisée pour une prise de sang chez un patient infecté par le VIH est inférieur à 0,5%. Le risque est encore plus faible après exposition des membranes de la muqueuse ou contamination d'une peau apparemment intacte. Grâce à la prise de «précautions universelles» en considérant que le sang ou liquide biologique de tout patient est potentiellement infectieux, la dissémination du VIH parmi le personnel soignant devrait rester un événement rare. La dissémination du VIH chez les patients à partir du personnel soignant est rare également, mais quelques cas ont cependant été rapportés. Aujourd'hui, les recommandations concernant le traitement de ces cas de transmissions sont toujours en attente. Il est important de souligner que la dissémination du VIH à travers des contacts non-sexuels à l'intérieur d'un même ménage est extrêmement rare. Aucun cas de transmission entre une personne malade du Sida et un membre de la famille ou de pensionnaires d'une même école n'a été détecté lors d'une douzaine d'études impliquant plus de 700 personnes au total. (Note de traduction: un seul cas est décrit. Il s'agit d'une contamination à la suite du partage d'un même rasoir.)

Il a été proposé que les arthropodes pourraient jouer le rôle de vecteur dans la transmission, mais il n'en existe aucune preuve. Si les arthropodes, tels que les moustiques ou les tiques, étaient importants, les enfants du tiers monde seraient infectés fréquemment puisqu'ils sont des victimes courantes des piqûres d'insectes. En fait, le Sida est très inhabituel parmi les enfants n'appartenant à aucun groupe de risque reconnu. Il s'agit donc d'une voie de transmission très improbable. (Note de traduction: la recherche du virus HIV chez les arthropodes a toujours été négative.)

EPIDÉMIOLOGIE DU SIDA EN FRANCE

Depuis le début de l'épidémie jusqu'à la fin de 1995, on estime le nombre total de cas de SIDA entre 45500 et 50000 et le nombre de décès aux environ de 30000. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués se stabilise entre 6000 et 6500 par an depuis 1993. L'épidémie se situe donc dans une phase en plateau. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic de SIDA augmente au cours du temps passant de 35 ans et demi en 1986 à 38 en 1995. Ce vieillissement est particulièrement sensible chez les usagers de drogue.

Tableau 37.4. Paramètres sélectionnés pour la définition du SIDA [a]

Si l'infection VIH ne peut pas être mise en évidence par des tests de laboratoire, différents paramètres servent comme indicateurs, incluant des manifestations spécifiques d'infections par les agents suivants: *Candida* (champignon), *Cryptococcus* (champignon), *Cryptosporidium* (protozoaire), cytomégalovirus, virus de l'herpès simplex, le complexe *Mycobacterium avium* (bactérie), *Pneumocystis carinii* (champignon ?), *Toxoplasma* (protozoaire); autres indicateurs sont les manifestations du sarcome de Kaposi, d'un lymphome au cerveau, d'une leucoencéphalopatie et autres.

S'il existe une mise en évidence du VIH par des tests de laboratoire, n'importe laquelle des maladies citées ci-dessus indique le diagnostic du SIDA; à cette liste s'additionnent ici les manifestations suivantes : infections par *Isospora* (protozoaire), **Coccidioides** (champignon), *Histoplasma* (champignon), *Salmonella* (bactérie), d'autres lymphomes, encéphalophatie et amaigrissement; certaines de ces manifestations servent comme indicateurs même si diagnostiqués sans attendre les résultats définitifs des tests;

Si les tests de laboratoire indiquent une absence de VIH, le diagnostic du SIDA peut, dans certaines conditions, ne pas être exclut pour des raisons de surveillance; il s'agit de patients atteints d'une immunodéficience dont la cause n'est pas connue et qui présentent une manifestation clinique indicatrice d'un SIDA

[a] révisée par le Center for Disease Control en 1987
(Note de traduction: ces paramètres ont encore évolué depuis cette date).

DIAGNOSTIC

Avant que l'agent étiologique ne soit identifié, le diagnostic du SIDA était basé essentiellement sur des signes cliniques. La présence d'infections opportunistes spécifiques ou de certaines tumeurs, tel que le sarcome de Kaposi, était nécessaire pour suspecter la maladie. Les patients se trouvant dans une phase précoce de l'infection ne pouvaient donc pas être identifiés. En Septembre 1987, le «Center of Disease Control» a révisé la **définition du SIDA** basée sur la présence ou non de preuves d'infections par le VIH (Tableau 37.4.). L'infection est généralement mise en évidence par la présence d'anticorps contre le VIH. La présence du virus dans le sang ou les tissus peut être démontrée par l'isolement du virus en culture ou par des méthodes de biologie moléculaire, mais ces techniques n'ont pas été standardisées et ne sont pas à disposition pour tout le monde. Il est à rappeler que dans les phases précoces de l'infection, la virémie est rare et seulement un pourcentage faible de lymphocytes est infecté. Ces cellules sont donc difficiles à mettre en évidence. Le diagnostic de l'infection est alors généralement basé sur des études sérologiques.

Les tests sérologiques de détection du VIH recherchent et caractérisent des anticorps anti-VIH spécifiques présents dans le sérum. Le fait de pouvoir produire le VIH en culture a rendu possible le développement de ces tests. Il est clair aujourd'hui que pratiquement 100% des individus infectés par le VIH possèdent des anticorps détectables dans leur sérum. Les exceptions sont constituées de petits groupes d'individus qui se trouvent soit en période précoce après l'infection (avant séroconversion), soit dans la phase terminale de la maladie (quand les cellules B sont incapables de synthétiser les anticorps). Les anticorps d'un sujet infecté par le VIH peuvent aussi ne pas être détectés à cause de problèmes techniques (faux négatifs). Il est alors important de se rappeler que dans un nombre limité de cas l'absence d'anticorps n'exclut pas totalement l'existence d'une infection à VIH. Il est généralement admis que la persistance d'anticorps détectables indique une infection et la capacité de transmettre le virus.

Le premier test sérologique pour détecter une infection VIH consiste en un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Ce test est réalisé par addition de sérum du patient dans de petites cupules de plastique contenant l'antigène VIH fixé au fond de ces cupules (des trousses pour réaliser de tels tests sont disponibles sur le marché). Si le sérum contient des anticorps anti-VIH, ceux-ci se fixeront à l'antigène VIH pour former un complexe. Après avoir enlevé les composantes qui n'ont pas reconnu l'antigène par un lavage, des anticorps anti-immunoglobulines

fixés à une enzyme, tel que la peroxydase, sont ajoutés. Les anticorps anti-VIH peuvent par la suite être détectés par addition d'un substrat chromogènique; si le milieu se colore spécifiquement, le test est dit positif (voir chapitre 55 pour plus de détails). Ce test est d'habitude répété pour les échantillons positifs et les résultats sont confirmés par une analyse en Western Blot. Le Western Blot détecte les anticorps dirigés contre les protéines virales qui ont été séparées auparavant par électrophorèse et transférées («blotted») sur une membrane fine. (voir chapitre 55 pour une discussion plus ample de Western Blots, ELISA et principes de diagnostic des infections à VIH).

Le test ELISA indique 0,4% de faux positifs. Après vérification par Western Blot, le taux des faux positifs n'atteint plus que 0,005%. Ces chiffres faibles sont néanmoins inquiétants lorsque les tests sont effectués dans des populations à faible prévalence d'infection par le VIH. Aux États-Unis il a ainsi été estimé, pour des donneurs de sang de sexe féminin n'appartenant à aucun groupe de risque (chez lesquels la prévalence d'infection VIH se situe à 1 pour 10000), que la probabilité d'une infection réelle n'est que de 70% chez une femme positive après les tests de confirmation. Dans de telles populations à faible risque, la réalisation de ces tests pose des problèmes éthiques et légaux difficiles.

La valeur prédictive d'un test de SIDA doit être prise en considération lors de la décision de la mise en oeuvre d'un test chez des individus à faible risque. L'impact d'un test positif sur l'état psychologique de la personne, ses contacts sociaux, sa vie familiale, ses droits d'assurances et ses possibilités de travail est énorme. Combien de faux positifs notre société est-elle prête à endurer pour l'identification d'un nombre relativement faible d'individus infectés ? Les effets bénéfiques, d'autre part, d'une thérapie anti-VIH débutée avant le développement d'un SIDA justifie la recherche d'une infection à VIH chez les individus à haut risque.

PRÉVENTION

Le contrôle de la dissémination du VIH s'est avéré difficile faute d'un vaccin disponible. Le contrôle de la dissémination de cette maladie nécessite un changement dans le comportement de nombreux individus. L'éducation représente actuellement la méthode la plus efficace pour restreindre sa dissémination. Les mesures les plus importantes résident dans la limitation des pratiques à haut risque, telles que des contacts sexuels multiples dans les deux populations homosexuelles et hétérosexuelles, par l'utilisation de préservatifs, la prise de conscience des risques liés aux relations anales et l'utilisation d'aiguilles non-contaminées par les toxicomanes. Les expériences obtenues chez la communauté homosexuelle de San Francisco montrent que l'éducation a un impact important sur les habitudes sexuelles, puisque la transmission d'autres maladies sexuellement transmissibles, en particulier la gonococcie, s'est considérablement réduite. On ne sait pas actuellement, si le nombre de cas de SIDA a pu être diminué également, mais la dissémination du VIH est réduite dans cette communauté.

Quels sont les problème rencontrés lors du développement d'un vaccin contre le SIDA ? La capacité du VIH à changer continuellement ses antigènes compliquera probablement les approches conventionnelles de fabrication de vaccins. Des peptides antigéniques préparés avec les techniques de génie génétique ont donné des résultats négatifs. Il doit être souligné à cet endroit que la nature des réponses immunes à l'infection VIH est peu comprise. Les titres d'anticorps chez les sujets infectés sont faibles comparativement à d'autres infections virales, mais la baisse significative de la virémie observée en phase de primo-infection suggère que la réponse immune (particulièrement les lymphocytes T cytotoxiques) est relativement efficace dans le contrôle de l'infection pendant plusieurs années et fait espérer que des réponses immunes similaires induites chez des personnes non-infectées puissent être suffisantes pour la défense contre une infection primaire.

On ne sait pas si les réponses immunes induites par un vaccin peuvent conférer une protection contre l'infection primaire dûe au VIH. Le problème qui se pose

avec le vaccin contre le VIH réside dans le fait que le virus est probablement transmis d'une personne à l'autre à l'intérieur des cellules (lymphocytes ou macrophages) dans la majorité des cas. Le VIH pourrait ainsi ne pas être accessible au système immunitaire. La capacité du VIH à induire la fusion des cellules pourrait également réduire l'importance de l'action d'anticorps extra-cellulaires. Une protection demanderait alors une réponse immune plus complexe, probablement à médiation cellulaire. Enfin, le VIH prend différentes formes dans la cellule; la cellule à l'état latent héberge le virus sans pour autant exprimer les antigènes viraux.

Une nouvelle approche d'immunisation est l'objet d'un certain optimisme. Des patients déjà infectés par le VIH ont été immunisés avec la protéine d'enveloppe (gp160) recombinante. Plus de la moitié de ces patients ont montré une augmentation des réponses humorales et cellulaires dirigées contre cet antigène de surface. Si cette approche s'avère intéressante en clinique, l'immunisation après l'infection pourrait devenir importante dans le traitement d'autres infections virales chroniques. Il existe, cependant, de nombreux problèmes associés au développement d'un vaccin contre le VIH, et en particulier liés aux essais de ce vaccin. Le seul animal sensible à l'infection VIH est le chimpanzé (même si l'infection ne semble pas évoluer vers un SIDA). Les vaccins testés actuellement sont consistués de virus entiers inactivés, d'enveloppe entière purifiée, de peptides correspondant aux protéines de l'enveloppe et de virus de la vaccine ou d'adénovirus recombinants produisant des protéines du VIH. Le meilleur modèle animal d'infection pourrait être représenté par un virus apparenté (connu sous le nom de virus de l'immunodéficience simienne:SIV) qui est répandu chez certaines espèces de singes macaques et capable d'induire un SIDA chez d'autres espèces. Dans ce type de modèle, il a semblé qu'un vaccin basé sur un virus inactivé pouvait induire une réponse immune capable de protéger contre un challenge avec le même virus. Cependant il s'agissait certainement d'un artefact expérimental. Enfin les essais cliniques chez l'homme sont difficiles à réaliser. Les problèmes suivants se posent:

- Les volontaires encourent le risque de devenir VIH positifs;
- Quels seront les critères établis pour les préférences sexuelles des volontaires ?
- Comment pourra-t-on juger du caractère protecteur d'une réponse ?

Afin d'obtenir une réponse statistiquement significative (dans le cadre d'une population à faible incidence d'infection), un nombre très élevé de personnes devra être vacciné. La capacité du VIH à induire une infection latente complique également l'évaluation des essais. Si une personne s'infecte tout en restant asymptomatique, s'agit-il d'un échec ou d'un succès du vaccin ? Combien de temps une personne vaccinée devra-t-elle être survivre avant que les résultats puissent être interprétés de façon significative? Autant de questions auxquelles il faudra répondre. (Note de traduction: des progrès significatifs dans la prévention de la transmission mère-enfants ont pu être atteints. Les femmes enceintes séropositives reçoivent une chimiothérapie à l'AZT (cf chapitre thérapie). L'allaitement naturel est proscrit chez ces femmes.)

TRAITEMENT

Quelques progrès ont pu être obtenus dans le développement de thérapies antirétrovirales. Le cycle biologique des rétrovirus est intimement associé au cycle réplicatif des cellules de mammifères. Seul un nombre limité de réactions métaboliques peut donc être choisi comme cible d'une chimiothérapie spécifique. La transcriptase inverse est une cible attractive car l'inhibition de cette enzyme ne devrait pas affecter la cellule. Beaucoup de substances anti-VIH en cours de développement inhibent cette fonction virale unique. La première substance pour le traitement de l'infection à VIH, fut l'Azidothymidine (AZT) qui inhibe la

SIDA (par exemple l'encéphalite dûe à *T. gondii)* ou sous contrôle raisonnable (par exemple les infections par des mycobactéries) sont devenues communes et hautement dangereuses chez les patients atteints du SIDA (chapitre 67).

Le SIDA contredit le dogme classique selon lequel un parasite efficace n'induit pas de maladie létale chez son hôte, ce qui suggère que le VIH est relativement jeune parmi les agents infectieux atteignant l'homme. La maladie est apparue de façon soudaine aux Etats Unis et son étiologie a été établie d'une manière particulièrement rapide. Nous avons augmenté considérablement nos connaissances sur le VIH et autres rétrovirus, mais nous sommes toujours incapables d'expliquer de nombreuses caractéristiques de la maladie. Nous ne comprenons pas comment les lymphocytes T auxiliaires sont tués ou endommagés, ou encore pourquoi l'infection d'une faible proportion de ces cellules induit de tels effets dévastateurs. L'absence de réponse à ces questions gène le développement de thérapies ou de vaccins. Enfin ces virus sont particulièrement difficiles à atteindre par les immunothérapies classiques à cause de la variabilité de leurs antigènes de surface et de certaines caractéristiques de leur structure et de leur mode de vie.

La prolongation de la durée de survie des individus infectés pose un problème médical majeur. En absence de vaccin ou de traitement efficace, la prévention de la transmission du VIH parmi les membres non infectés de la population dépend uniquement de l'éducation du public.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Discutez la structure et le mode de réplication des rétrovirus.
2. Comment le VIH diffère-t-il des autres rétrovirus connus ?
3. Vous devez vous adresser à une communauté au sujet du SIDA. Que diriez-vous à propos de son histoire, de sa transmissibilité parmi la communauté, des perspectives de prévention et de thérapie ?
4. Quels aspects importants de l'infection VIH restent à être élucidés ? Comment la compréhension de ces mécanismes peut-elle aider à prévenir ou traiter le SIDA ?
5. Quels problèmes sont associés au développement d'un vaccin efficace contre le SIDA ?
6. A quels domaines de la recherche ou de l'éducation concernant le SIDA pensez-vous qu'il faille attribuer des crédits de recherche ?
7. Comment imaginez-vous la situation concernant le SIDA dans 10 ou 20 ans ?

LECTURES CONSEILLÉES

Coffin J. Genetic variation in AIDS viruses. Cell 1986;46:1-4.
Curran JW, et al. The epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. Science 1987;239:610-616.
Friedland GH, Klein RS. N Engl J Med 1987;317:1125-1135.
Gallo RC. The first human retrovirus. Scientif Am 1986;88-98.
Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type I infection. N Engl J Med 1991;324:308-317.
Moore RD, et al. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991;324:1412-1416.
Yarchoan R, et al. Clinical pharmacology of zidovudine and related dideoxynucleotides. N Engl J Med 1989; 321:726-738.

Les adénovirus 38

Gary Ketner

Les adénovirus sont parmi les virus les plus communément isolés d'individus sains à partir des amygdales, des végétations et des selles. Ils sont souvent à l'origine de maladies respiratoires aigües allant du simple rhume à la pneumonie grave. Les adénovirus sont aussi responsables de conjonctivites et de diarrhées. Ces virus sont groupés en de nombreux sérotypes différents, chacun associé à différentes manifestations cliniques. La présence de ces virus chez les individus bien portants provient d'infections persistantes, avec excrétion de virus durant des mois voire des années.

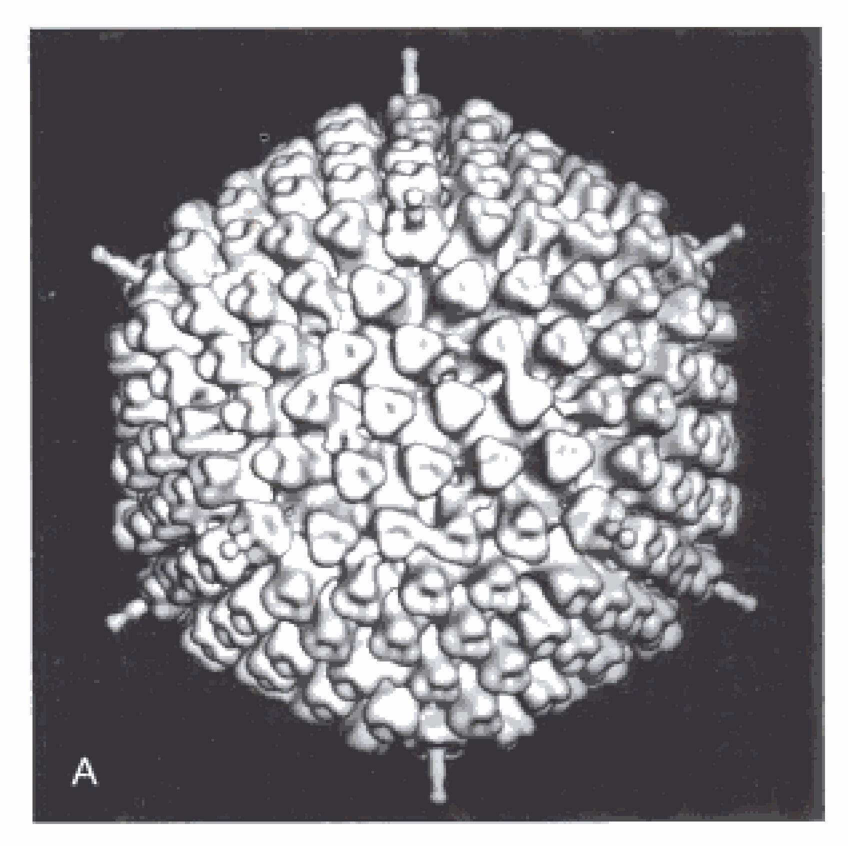
Les adénovirus possèdent un génome constitué d'ADN double brin, sont non enveloppés et présentent une symétrie hélicoïdale. Ils se multiplient dans le cytoplasme des cellules hôtes et sont libérés lors de la lyse cellulaire. Le cycle de réplication des adénovirus a été étudié en détail et sert de modèle pour la multiplication de tous les virus à ADN (Tableau 38.1).

UNE ÉPIDÉMIE

Pendant une période de 3 mois, 83 patients qui avaient consulté un ophtalmologiste de Erie, Pa, USA, furent atteints d'une rougeur, d'un gonflement des yeux, d'hypersecrétion lacrymale, de photophobie et de problèmes de vision. Seulement 2 de ces patients ont eu de la fièvre et de la diarrhée. L'âge de ces patients allait de 18 à 89 ans et tous consultèrent entre 3 et 29 jours avant le début des symptômes. Par la suite, tous les patients guérirent spontanément. Aucune autre épidémie ne fut observée après qu'un certain nombre de mesures furent prises, entre autre une utilisation plus limitée des instruments.

Les épidémiologistes des centres de contrôle des maladies (CDC) à Atlanta étudièrent cette épidémie de kératoconjonctivite et isolèrent un adénovirus de sérotype 37 chez 20 patients sur 22 prélevés. Le diagnostic biologique fut obtenu par examen microscopique d'échantillons et isolement du virus en culture de cellules humaines de rein. Le virus fut retrouvé sur les instruments de mesure d'acuité visuelle, les surfaces de travail, les collyres et le filtre à air de la climatisation. Le virus ou les anticorps spécifiques ne furent retrouvés ni chez l'ophtalmologiste, ni chez les membres du personnel.

La plupart des épidémies d'adénovirus ne provoque que des infections peu graves des appareils respiratoires et digestifs. Elles ressemblent à celles causées par de nombreux autres agents et ne sont que rarement diagnostiquées. Les informations concernant l'infection par les adénovirus ne proviennent donc que des épidémies telles que celle décrite ci-dessus. Des épidémies d'infections occulaires par ces virus ont été rapportées à plusieurs reprises indiquant que la transmisssion à partir d'un environnement infecté (instruments, surfaces, etc.) était effective. Les piscines contaminées peuvent aussi être la source d'infections occulaires. Les formes les plus sévères d'infection par les adénovirus atteignent les jeunes recrues militaires qui sont atteints d'une forme grave de pneumonie



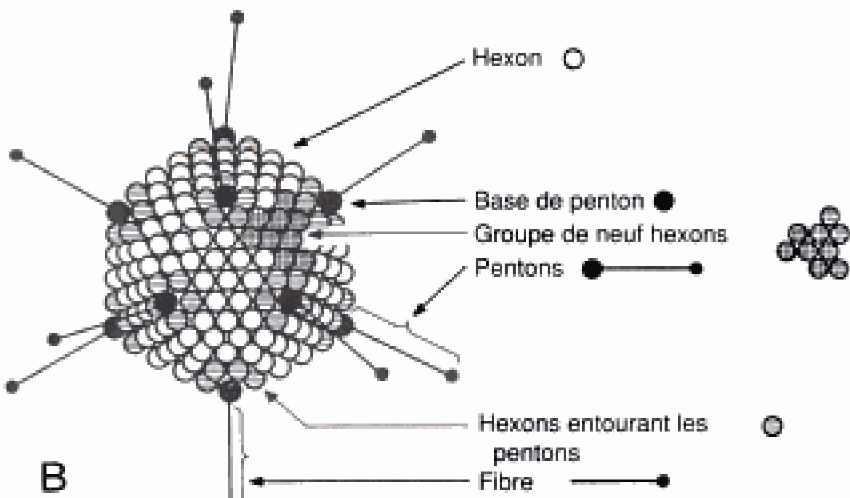


Figure 38.1. Particule d'adénovirus. A. Image tridimensionnelle de la capside reconstruite à partir de photographies prises en cryoélectromicroscopie. **B.** Représentation schématique de la particule avec le nom des différentes protéines de capside.

virions ou sont impliqués dans leur assemblage. L'arrangement physique de ces régions génomiques est très semblable chez tous les adénovirus, même chez ceux qui infectent des espèces animales différentes.

Le cycle de multiplication des adénovirus

ATTACHEMENT ET PÉNÉTRATION

Les adénovirus se fixent à des récepteurs présents à la surface des cellules par l'intermédiaire des spicules protéiques. De nombreux types cellulaires possèdent environ 10^5 copies de ce récepteur à leur surface. Le rôle de cette protéine hormis celui de récepteur viral n'est pas connu. Après l'attachement, les complexes virus-récepteurs **migrent vers des vésicules de clathrine**, qui forment les endosomes englobant les particules virales à l'intérieur de la cellule. Le pH des

endosomes s'abaisse et les virus perdent leurs pentons et leurs spicules. Un changement conformationel des virions entraîne la rupture des endosomes et les virions partiellement décapsidés sont libérés dans le cytoplasme. Le complexe ADN-nucléoprotéine pénètre le noyau et les nucléoprotéines sont remplacées par des histones cellulaires pour former un **complexe de type chromatine**.

L'EXPRESSION DES GÈNES DES ADÉNOVIRUS

La plupart des virus à ADN montre une **régulation temporelle** de l'expression de leurs gènes. Ainsi, l'expression des gènes viraux se produit en deux phases distinctes voire plus, chacune caractérisée par la synthèse d'un ensemble spécifique de protéines virales. On peut supposer que cette régulation de l'expression des gènes contribue à l'efficacité du cycle viral. La plupart des systèmes de régulation des cycles viraux sont en accord avec cette notion. Par exemple, dans la plupart des cas, les protéines nécessaires à la réplication de l'ADN sont synthétisées avant les protéines structurales. Ceci assure la production d'un grand nombre de molécules d'ADN génomique viral **avant** que leur encapsidation ne débute. Ainsi la multiplication de l'ADN et l'expression des gènes de capside peuvent s'effectuer intensément sans être perturbées par l'encapsidation de molécules d'ADN servant de matrices.

La régulation temporelle de l'expression résulte d'une cascade d'événements; chaque phase de l'expression des gènes dépend de l'expression de certains gènes spécifiques de la phase précédente. Ce mécanisme est aussi utilisé par d'autres grands virus à ADN, comme les papovavirus, les herpesvirus et de nombreux bactériophages. Dans le cas des adénovirus, l'expression des gènes s'effectue en trois phases appelées pré-précoce, précoce et tardive (Fig. 38.2). Dans la **phase pré-précoce**, une petite portion du génome (environ 4%) est exprimée, entraînant en particulier la production de deux protéines de régulation. L'une de ces protéines induit la **phase précoce** qui est caractérisée par la production d'un nouvel ensemble de gènes viraux: les **gènes précoces**. Ces gènes sont nécessaires à la réplication de l'ADN et à l'expression des gènes restants. Les

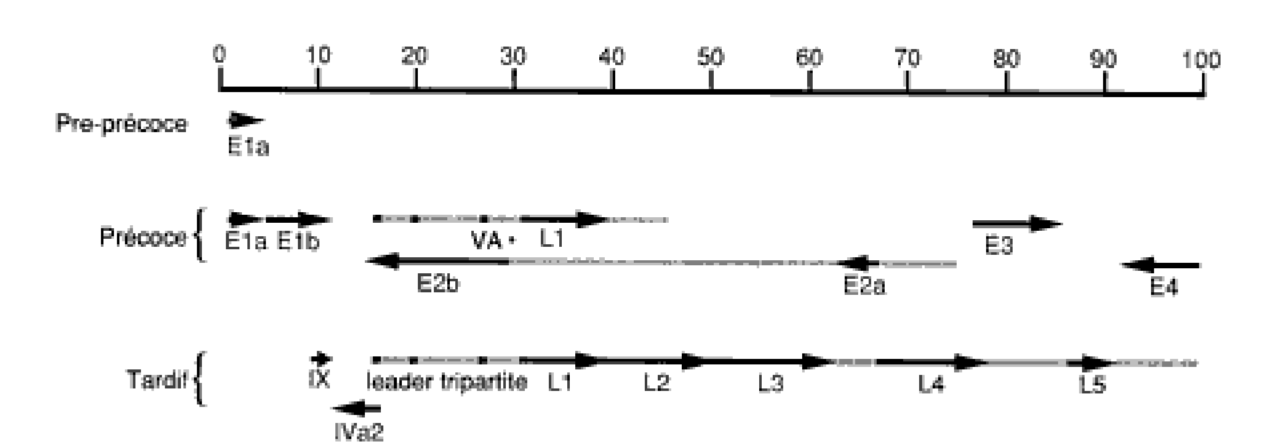


Figure 38.2. Régulation transcriptionnelle chez les adénovirus. Les parties du génome viral transcrites durant les phases pré-précoce, précoce et tardive de l'infection sont indiquées par des flèches en dessous d'une échelle indiquant leur localisation sur la molécule d'ADN viral. Les régions notées par des traits continus codent pour des ARNm apparaissant dans le cytoplasme; les régions en traits hachurés sont aussi transcrites, mais ces régions sont éliminées par épissage des ARNm dans le cytoplasme. Les régions précoces sont numérotées E1a à E4; les régions tardives: L1 à L5.

produits des gènes précoces permettent l'entrée dans la **phase tardive** de l'expression des gènes, caractérisée par une expression abondante des **gènes tardifs** qui codent pour les protéines structurales.

La plupart des phénomènes de régulation de l'expression intervient au niveau des étapes de transcription et de modification post-transcriptionnelles de la synthèse des ARNm. Ces phénomènes s'ordonnent de la manière suivante:

1. Durant la phase **pré-précoce**, seule la portion **E1a** est transcrite. L'expression des gènes E1a dépend des enzymes de la cellule hôte, car aucune protéine virale n'a encore été synthétisée. Le produit de transcription du gène E1a est épissé (comme le sont presque tous les ARNm des adénovirus) pour donner deux ARNm cytoplasmiques E1a stables. Deux protéines sont produites. Une de ces protéines est un **activateur de la transcription**, dont la présence dans les cellules infectées induit la transcription à partir de cinq promoteurs viraux qui sont silencieux pendant la phase pré-précoce. Cette protéine stimule indirectement la transcription en augmentant l'activité des facteurs transcriptionnels endogènes de la cellule.

2. L'activation sous la dépendance de E1a des cinq promoteurs viraux marque le passage à la phase précoce de l'expression des gènes. Durant cette phase, les promoteurs viraux nouvellement activés induisent la transcription des gènes de la région précoce. Les ARN transcrits sont ensuite épissés pour donner naissance aux différents ARNm. Les protéines issues de la transcription d'au moins six gènes précoces participent à l'évolution vers la phase tardive de l'expression; trois sont des protéines virales nécessaires à la réplication de l'ADN viral et trois sont impliquées dans des événements post-transcriptionnels durant la phase tardive.

3. Sous l'influence de trois des protéines précoces, la réplication de l'ADN débute. Le passage de l'expression des gènes de la phase précoce à ceux de la phase tardive, coïncide avec la synthèse de l'ADN viral. La modification la plus spectaculaire de la transcription concerne le **promoteur tardif majeur**. La transcription à partir de ce promoteur augmente soudain jusqu'à représenter la majorité des synthèses d'ARNm dans la cellule infectée. Cette transcription aboutit à la synthèse d'une grande molécule d'ARN qui est épissée pour donner la plupart des ARNm tardifs.

Pourquoi la réplication de l'ADN est-elle indispensable à l'expression des gènes tardifs? On ne le sait pas exactement. Il semble que le processus de réplication de l'ADN soit nécessaire pour que cette molécule puisse servir de matrice à l'expression des gènes tardifs. Deux protéines impliquées dans le transport des ARNm tardifs dans le cytoplasme sont aussi nécessaires à une expression efficace des gènes tardifs.

Lorsque l'expression des gènes tardifs augmente durant la transition de la phase précoce à la phase tardive, **l'expression des gènes cellulaires décroît**. L'infection par les adénovirus interfère à deux niveaux avec l'expression des gènes de l'hôte. En premier lieu, il n'y a pas d'accumulation d'ARNm cellulaires dans le cytoplasme sans doute par une **inhibition du transport des messagers** cellulaires du noyau vers le cytoplasme. En deuxième lieu, une protéine virale semble inhiber l'utilisation des ARNm cellulaires. Ces deux phénomènes aboutissent à une réduction importante de la synthèse des protéines de la cellule hôte.

LA RÉPLICATION DE L'ADN

La réplication des génomes à ADN des virus animaux dépend à différents niveaux des protéines de la cellule hôte. Les papovavirus (Chapitre 39) ne synthétisent qu'une seule protéine virale qui oriente les enzymes cellulaires vers la réplication du gènome viral. Les herpèsvirus (Chapitre 40) produisent un grand nombre d'enzymes virales impliquées dans la réplication de l'ADN. Les adénovirus se situent entre ces deux extrêmes, utilisant à la fois les protéines virales et celles de l'hôte pour leur multiplication.

Chez les adénovirus, la réplication est initiée au niveau des séquences répétées inversées à l'une ou l'autre des extrémités de la molécule d'ADN génomique (cf Fig. 38.3). Les deux extrémités génomiques ont des séquences identiques. L'initiation de la réplication de l'ADN peut donc s'y produire avec environ la même fréquence. Après l'initiation, la synthèse de l'ADN se poursuit le long de la matrice parentale d'ADN en copiant un des deux brins et en déplaçant l'autre (Fig. 38.3). L'achèvement de la synthèse du premier brin fils engendre une molécule duplexe composée d'un brin parental et d'un brin fils en plus de l'autre brin parental déplacé. La synthèse d'ADN est ensuite initiée à l'extrémité du brin simple qui sert à son tour de matrice pour la synthèse d'un autre brin fils. La synthèse de l'ADN viral diffère de celle de l'ADN de l'hôte par deux aspects. Premièrement, un seul brin d'ADN est copié à la fois, alors que chez l'hôte les deux brins sont copiés simultanément. Deuxièmement, la synthèse de l'ADN viral est continue. Il est produit au cours d'une élongation ininterrompue couvrant tout le génome. En revanche, dans la réplication de l'ADN de la cellule hôte, un des brins est produit de manière continue; mais l'autre est synthétisé sous forme de fragments (les fragments d'Okazaki) qui doivent être ensuite assemblés pour former un brin total. Une autre différence majeure distinguant la réplication de l'ADN viral de l'ADN cellulaire réside dans la chronologie des 2 processus. Les chromosomes cellulaires se répliquent lors de la division cellulaire selon un processus hautement régulé. A l'opposé, la réplication virale n'est pas coordonnée et se produit continuellement pendant un certain laps de temps.

La multiplication de l'ADN des adénovirus peut être entreprise *in vitro* par un système composé de protéines purifiées. Ceci a débouché sur une compréhension détaillée des événements de cette réplication. Six protéines sont nécessaires pour obtenir une réplication optimale de l'ADN viral *in vitro* (et probablement *in vivo*). Trois d'entre elles sont d'origine virale: **l'ADN polymérase**, une **protéine se fixant à l'ADN** et la **protéine préterminale (pTP)** qui est le précurseur de la protéine terminale retrouvée dans le virion. Ces trois protéines sont produites lors de la transcription des gènes précoces. Les trois autres protéines sont d'origine cellulaire. Deux sont des protéines se fixant à l'ADN qui agissent dans la transcription des gènes cellulaires dans les cellules non infectées. La troisième est une topoisomérase.

Il est fort probable que des **facteurs de l'hôte agissant durant l'initiation** se fixent sur trois séries adjacentes de nucléotides des séquences terminales répétées. Les protéines de l'hôte déroulent ainsi l'extrémité de la molécule, exposant l'ADN simple brin qui subira l'étape ultérieure d'initiation. Cette étape consiste en la formation d'un lien phosphodiester entre une déoxycytosine monophosphate (dCMP, le premier résidu de l'extrémité 5' du brin d'ADN naissant) et une sérine de la pTP. Ainsi, **la pTP sert d'amorce** à la réplication du génome des adénovirus (Fig. 38.3). Ce type d'initiation de la réplication de l'ADN par une protéine est peu fréquent. Dans la plupart des systèmes, les amorces sont constituées de petites molécules d'ARN.

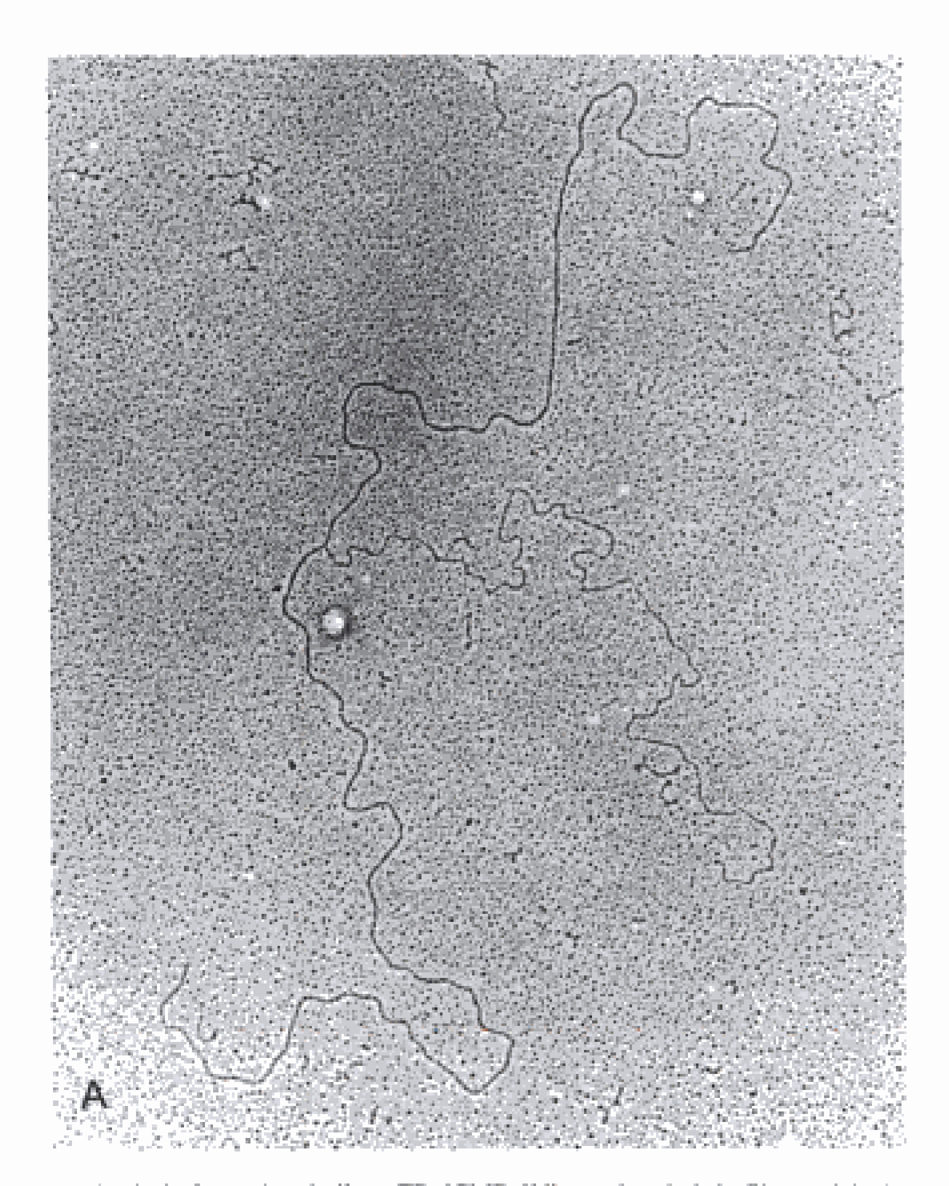
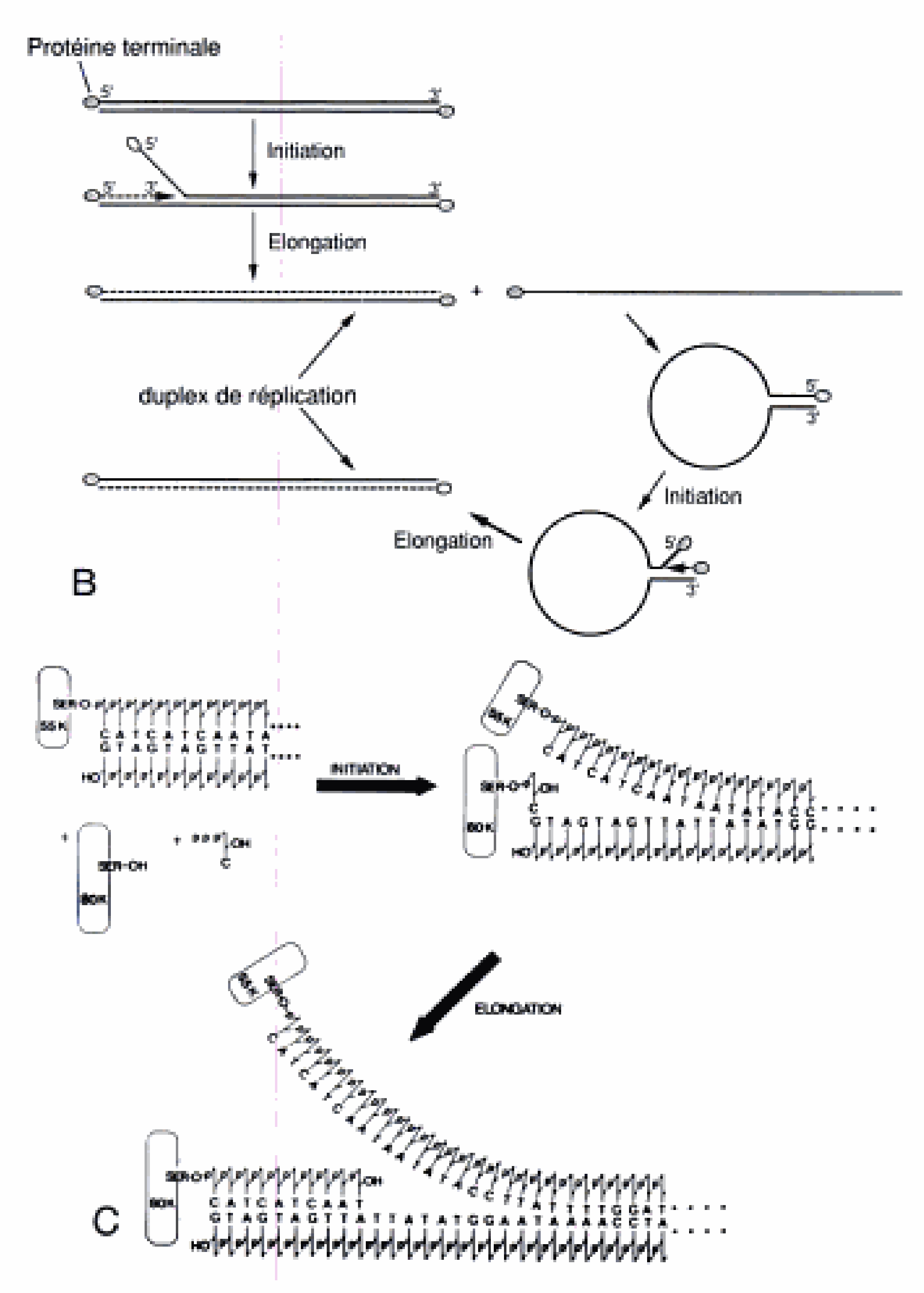


Figure 38.3. Réplication de l'ADN des adénovirus. A. Une molécule d'ADN d'adénovirus en réplication vue en microscopie électronique. **B.** Représentation schématique de la réplication des adénovirus. La molécule montrée en **A** correspond à la molécule représentée sur la deuxième ligne du schéma **B**, un duplex avec une branche simple brin. **C.** Détails de l'initiation de la réplication de l'ADN des adénovirus montrant l'amorçage de la synthèse de l'ADN par la protéine préterminale (dénommée 80k)

Après la formation du lien pTP-dCMP, l'élongation du brin fils procède de manière conventionnelle par l'addition séquentielle, par l'ADN polymérase virale, de nucléotides à l'extrémité 3'-OH de la chaine naissante initiée par la pTP. Les protéines de l'hôte ne semblent pas nécessaires à la réaction d'élongation. Lors de l'encapsidation, la molécule de pTP est coupée de chaque brin d'ADN par protéolyse. L'ADN se présente alors sous la forme retrouvée dans les virions matures.

L'ASSEMBLAGE VIRAL

L'assemblage des particules débute lorsque suffisamment de protéines de capside se sont accumulées. La première étape consiste en l'assemblage dans le cytoplasme des protéines en capsomères de type penton et hexon. La formation des pentons est spontanée, mais celle des hexons nécessite la participation d'une protéine qui n'est plus présente dans la particule mature. De telles protéines qui participent à l'assemblage mais ne sont plus présentes dans les virions sont fréquentes et sont appelés **protéines d'échaffaudage**. Les hexons, ainsi que certains autres composants viraux mineurs sont ensuite assemblés en une structure intermédiaire dans laquelle s'insère ultérieurement l'ADN génomique viral. On ne sait pas exactement comment l'ADN pénètre dans cette coquille vide; il a été suggéré qu'il puisse passer par l'un des sommets ouverts. De manière



surprenante, les protéines du noyau s'associent aux particules après la pénétration de l'ADN. Enfin, les pentons s'associent aux hexons pour former la capside et une série de clivages protéolytiques donne aux virions leur forme mature. Les particules virales ne sont libérées que lentement lors de la lyse cellulaire spontanée ou médiée par le système immunitaire.

Paradigme: la réplication de l'ADN viral

L'étude des virus à ADN nous enseigne beaucoup sur le fonctionnement normal des cellules. Les virus à ADN partagent avec leur hôte une stratégie générale de réplication des acides nucléiques. Hormis quelques exceptions (chez les poxvirus), l'ADN viral est synthétisé dans le noyau et les protéines virales dans le cytoplasme. A l'inverse des virus à brin d'ARN de polarité négative, il n'est pas nécesssaire aux virus à ADN de fournir à la cellule leur propre complexe de réplication, car ils utilisent les enzymes de la cellule hôte.

et la sévérité de la maladie. Les étudiants du même âge ne souffrent pas de cette maladie. Un vaccin à virus vivant atténué contenu dans une capsule est administré dans certains pays aux jeunes recrues militaires.

Les adénovirus sont aussi à l'origine d'infections gastrointestinales aiguës de l'enfant (jusqu'à 15% des infections intestinales juvéniles). De nombreux sérotypes d'adénovirus sont retrouvés dans les selles des patients comme des individus sains. Certains sérotypes sont uniquement associés à un type de pathologie. Le sérotype 12 (Ad12) a été impliqué dans la maladie coeliaque. En effet, la séquence protéique d'une protéine précoce de l'Ad12 présente des similitudes avec la gliadine-A, un composant des graines de céréales qui active la maladie. Il a été suggéré que l'exposition à l'Ad12 induisait une réponse en anticorps contre la gliadine-A qui prédisposait à la maladie coéliaque.

Les adénovirus induisent aussi des kératoconjonctivites sans aucun autre symptôme, mais beaucoup plus rarement que les infections respiratoires ou gastrointestinales. La légère « conjonctivite des piscines » est souvent due à une infection par des adénovirus de même que la **kératoconjonctivite épidémique**, plus grave et hautement contagieuse.

Les infections latentes à adénovirus sont très communes; des adénovirus peuvent être retrouvés jusque dans 80% des amygdales et des végétations enlevées chez les enfants. Le mécanisme de persistance dans ces cas n'est pas connu. Il a été montré que l'ADN viral pouvait persister dans les amygdales sans aucune production de virus infectieux. Cependant, il est aussi possible que la persistance soit due à une infection active de faible intensité et confinée au tissu lymphoïde par les anticorps neutralisants. Les gènes viraux précoces qui interagissent avec le système immunitaire de l'hôte pourrait aussi jouer un rôle dans la persistance.

Les adénovirus peuvent être retrouvés chez les patients immunodéprimés en particulier ceux atteints du SIDA. Des cas d'infection mortelle à adénovirus ont été décrits.

Questionnaire d'autoévaluation

1. Dessiner une représentation schématique de l'organisation des virions d'adénovirus et donner la fonction des composants majeurs.
2. Qu'elles sont les étapes de l'expression des gènes des adénovirus? Expliquer le rôle de chaque étape.
3. Dans quelle mesure la replication de l'ADN des adénovirus diffère-t-elle de celle de l'ADN de l'hôte?
4. Comment les adénovirus inhibent-ils les synthèses protéiques de la cellule hôte?
5. Comment les adénovirus agissent-ils sur l'action des interférons?
6. Décrire brièvement les principales affections causées par les adénovirus. Lesquelles d'entre elles se propagent sur un mode épidémique?

39

Verrues et autres virus transformants

Stephen E. Strauss

Les verrues résultent de l'infection persistante par un groupe de petits virus à ADN. Ces tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses sont parfois associées à de véritables tumeurs malignes. Certains virus apparentés de façon éloignée tels le virus polyome et le SV40 produisent des tumeurs chez les animaux et sont parmi les modèles d'oncogenèse virale les plus étudiés.

CAS CLINIQUE

Agé de 24 ans et n'ayant eu qu'une seule partenaire sexuelle durant ces trois dernières années, W. ne comprenait pas comment il pouvait être atteint de verrues génitales aujourd'hui. Quelques mois plus tôt, il nota deux petites protubérances sur le coté de son pénis, mais il les ignora pensant qu'elles allaient disparaître. Elles persistèrent. Le dermatologue consulté sembla reconnaître leur nature sans problème. Aucun test ne fut prescrit, juste une cautérisation au laser. Mais on lui annonça qu'elles pouvaient revenir, qu'elles étaient transmissibles et qu'elles pouvaient se transformer en cancer.

Dans ce chapitre, nous détaillerons les connaissances concernant les virus de verrues et nous ferons le lien avec le cas de Mr W. Les virus des verrues ne peuvent pas être cultivés au laboratoire. Les connaissances dont nous disposons proviennent donc des techniques de biologie moléculaire appliquées aux problèmes de microbiologie médicale et aux maladies infectieuses. Les papillomavirus constituent le meilleur exemple de virus à ADN à l'origine de cancers humains.

Peu de maladies sont associées à d'aussi nombreuses images populaires concernant leur cause, leur transmission et leur traitement. Ces images sont souvent teintées de mystère et de magie, sans doute à cause de la persistance des verrues pendant plusieurs mois ou années. En 1894, un chercheur démontra la contagiosité des verrues en s'inoculant avec des extraits des tumeurs de son frère. L'étiologie virale fut établie en démontrant que l'infectiosité était conservée après passage des extraits de verrues au travers d'un filtre dont la porosité ne permettait pas le passage des bactéries (Fig. 39.1). Les verrues sont causées par différents types de papillomavirus.

LES PAPILLOMAVIRUS

Les papillomavirus constituent un grand groupe de virus à ADN qui inclut des agents pathogènes pour l'homme, la souris, les singes, le bétail, les oiseaux, les poissons et d'autres animaux. Ils appartiennent à la famille des papovavirus, une abréviation composée des 2 premières lettres du nom des membres les plus connus du groupe: les virus du **papillome,** les virus **polyomes** et les virus



Figure 39.1 Aspect de virus purifiés de verrues en microscopie électronique.

vacuolisants, notamment le virus SV40. Les papillomavirus se différencient suffisament des autres papovavirus pour être placés dans un genre séparé au sein de la famille (Tableau 39.1).

Les papillomavirus ne peuvent être cultivés *in vitro*. Seules de petites quantités de virus peuvent être purifiées à partir des lésions. Il est donc difficile de les classer par les techniques usuelles de sérotypage qui requièrent beaucoup de virus. Cependant leur ADN peut être cloné et utilisé dans des tests d'hybridation pour déterminer leur degré d'homologie. On parle alors de génotypage. Les virus qui ont entre 50 et 100% d'homologie dans des conditions stringentes sont considérés comme des sous-types apparentés. De plus grandes différences les placent dans des types différents; de petites différences entre les types peuvent être détectées par des analyses de sites de restriction. Il y a aujourd'hui plus de 60 types de papillomavirus humains divisés en plusieurs sous-types (Tableau 39.2). Ce nombre augmente constamment.

La plupart des connaissances concernant la structure et la réplication des virus des verrues découlent, par analogie, de ce que l'on connaît concernant le virus du polyome de la souris et le virus SV40 de singe qui ont été mieux étudiés. Tous ces papovavirus sont des particules virales non enveloppées constituées de 72 capsomères identiques présentant une symétrie icosaédrique. La taille de l'ADN de ces virus n'est pas très importante et ils peuvent juste coder pour quelques protéines.

TRANSMISSION

Les papillomavirus humains se transmettent par des contacts directs avec les lésions de personnes atteintes, ou avec du virus subsistant dans l'environnement. Ils sont stables dans le milieu extérieur et peuvent persister sur des desquamations cutanées. Tous les types de contact direct peuvent entraîner la transmission. Ainsi la voie sexuelle est une voie préférentielle de transmission. Ces virus ne sont pas très contagieux et les épidémies sont rares, même au sein d'une même famille. Le site d'entrée ainsi que le type de virus impliqué conditionnent la localisation des lésions. La peau normale est relativement résistante à l'entrée du virus. L'infection se produit plus facilement lorsque le virus entre en contact avec la muqueuse ou avec la peau endommagée. Ainsi les sites de lésions les plus fréquents sont les surfaces cutanées les plus exposées aux traumatismes: les doigts, les mains, les plantes de pied, les genoux, les coudes, le penis, la vulve, le col de l'utérus et de façon moins fréquente l'oropharynx et le larynx. Les verrues plantaires, par exemple, peuvent apparaître après abrasion de la peau dans les piscines. Les bouchers présentent souvent des lésions au niveau des mains et des doigts dues à l'inoculation de virus après coupures cutanées. On pense que la transmission

Tableau 39.1. Caractéristiques biologiques de différents papovavirus

	Papillomavirus	Polyomavirus
Virus humains	Papillomavirus humains types 1 à environ 60	Le virus BK humain, le virus JC humain, le virus A5 humain
Virus animaux	Le papillomavirus de Shope chez le lapin, les papillomavirus de bovins et de nombreux autres	Le polyomavirus murin, Le virus vacuolisant 40 du singe (SV40) et d'autres
Tissus cibles	La peau, les muqueuses	Le cerveau, les reins et d'autres organes
Brins génomiques transcrits	Un	Les deux
Propriétés transformantes	Oui	Oui
Etat du génome viral dans les cellules transformées	Habituellement non intégré	Habituellement intégré

Tableau 39.2. Lésions associées à certains types de papillomavirus humains (HPV)

Verrues plantaires	HPV-1 et-4
Verrues communes	HPV-2
Verrues planes des jeunes	HPV-3
Verrues anogénitales[a]	HPV-6
Verrues communes des manipulateurs de viande	HPV-7
Verrues planes	HPV-10
Verrues laryngées et anogénitales	HPV-11
Lésions maculaires dans l'EV[b]	HPV-5, -8, -9, -12, -14, -15, -17, -19 to -29
Hyperplasie épithéliale localisée	HPV-13
Papules de type Bowenoïde; carcinome cervical	HPV-16
Carcinome cervical	HPV-18
Dysplasie cervicale	HPV-31
Carcinome laryngée	HPV-30
Non décrites	HPV-32 à -63

[a] Condylome acuminé

[b] EV, épidermodysplasie verruciforme, associée à une transformation maligne.

mère-enfant se produit pendant l'accouchement par contact direct de l'enfant avec le virus contenu dans les lésions cervicales et vaginales.

Des études épidémiologiques récentes pratiquées sur des patients en Angleterre ont montré que les tumeurs anogénitales prenaient des proportions épidémiques. Des années 1970 aux années 1980, leur incidence a augmenté plus vite que celle de l'herpes génital. Les verrues sont maintenant la maladie sexuellement transmissible qui entraîne le plus grand nombre de consultations dans ce pays. La tendance semble similaire dans les Etats Unis d'Amérique. Les papillomes génitaux y disputent aux infections à Chlamydia la première place au rang des maladies sexuellement transmissibles.

De très nombreuses personnes sont infectées par des papillomavirus durant leur vie sans développer de symptômes. Ceci a été démontré de 2 façons: par la recherche d'anticorps anti-papillomavirus dans le sérum, mais aussi par des recherches de papillomavirus par amplification en chaîne par polymérase sur des cellules cervico-vaginales prélevées chez des femmes ne présentant aucun symptôme (voir le chapitre 55 pour plus de détails). Cette méthode très sensible a permis la mise en évidence de séquences de papillomavirus chez 40% des femmes. Les raisons pour lesquelles, certaines femmes développent des papillomes ou d'autres symptômes ne sont pas connues. Néanmoins les déficits immunitaires favorisent l'émergence des pathologies liées à ces virus, certaines d'entre elles étant assez graves.

MULTIPLICATION ET DIFFUSION DANS L'ORGANISME

La réplication des virus humains de verrues est documentée par ce que l'on connaît des virus polyomes et SV40. Cette famille de virus produit deux types d'infections, une infection de type lytique qui produit des virions libres, et une infection persistante qui peut aboutir à la transformation oncogénique des cellules hôtes. Les premières étapes sont les mêmes dans les deux cas. Après attachement aux recepteurs cellulaires, les virions cheminent intacts dans le cytoplasme et libèrent leur nucléocapside dans le noyau. Là, ils se multiplient suivant un enchaînement d'événements bien établis. Les ARN messagers précoces sont transcrits à partir d'environ une moitié du génome. Ces ARN sortent du noyau et sont traduits dans le cytoplasme en protéines virales précoces.

Si l'infection poursuit son évolution vers le cycle lytique, la multiplication de l'ADN commence en utilisant une des protéines précoces. La multiplication ne débute pas au hasard mais dans une région bien définie du génome. Elle s'effectue

dans les deux directions du génome circulaire pour aboutir à deux molécules complètes qui se séparent. Ce mode de multiplication ressemble plus à celui des chromosomes bactériens qu'à celui des autres virus à ADN. La multiplication de l'ADN est accompagnée de la transcription des ARN messagers tardifs qui codent pour les protéines virales majeures. Ces protéines sont ensuite transportées vers le noyau où elles s'assemblent avec les brins fils d'ADN pour former de nouvelles particules virales.

Les papovavirus utilisent très efficacement leur matériel génétique. Ils montrent une stratégie d'économie remarquable et utilisent au maximum les capacités de leur cellule hôte. Par exemple, les papovavirus utilisent les histones cellulaires pour leur ADN génomique et les enzymes cellulaires pour leur multiplication et leur transcription. Pour ces raisons, ce sont des modèles intéressants pour étudier certaines fonctions des cellules de mammifères. De plus ils utilisent au mieux l'information contenue dans leur génome. Ils sont en effet capables de lire un brin d'ADN de plusieurs façons pour produire plusieurs protéines différentes. Plusieurs modes d'épissage d'un même ARN en est un des moyens. Le changement de cadre de lecture, pour engendrer différents types d'informations à partir du même brin d'ADN, en est un autre. Chez ces virus, les changements de cadre de lecture sont programmés et aboutissent à la synthèse de trois ARN messagers différents à partir du même ADN. Ceci permet au virus de synthétiser plus d'une protéine à partir de la même portion d'ADN.

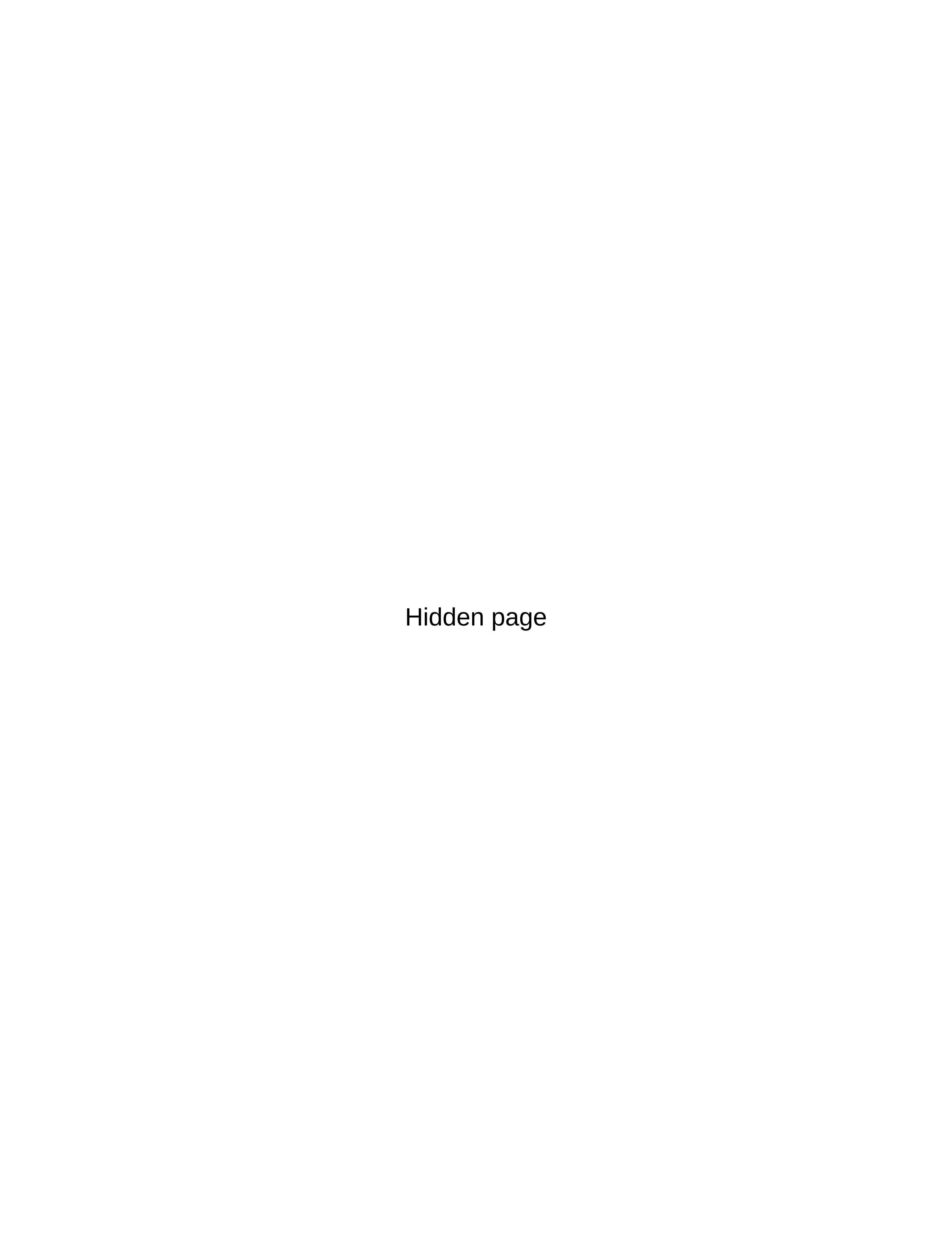
Du fait que ces virus ne peuvent se cultiver *in vitro*, les notions concernant la biologie des papillomavirus proviennent d'études concernant leur séquence nucléotidique et les verrues. Ils utilisent des stratégies de multiplication différentes de celles des virus polyomes et SV40. L'ADN des virus de verrues est de taille plus grande et code pour un plus grand nombre de protéines. Tous les types de virus humains de verrues présentent une même organisation génétique, même ceux qui ne partagent qu'une faible similarité au niveau des séquences nucléotidiques.

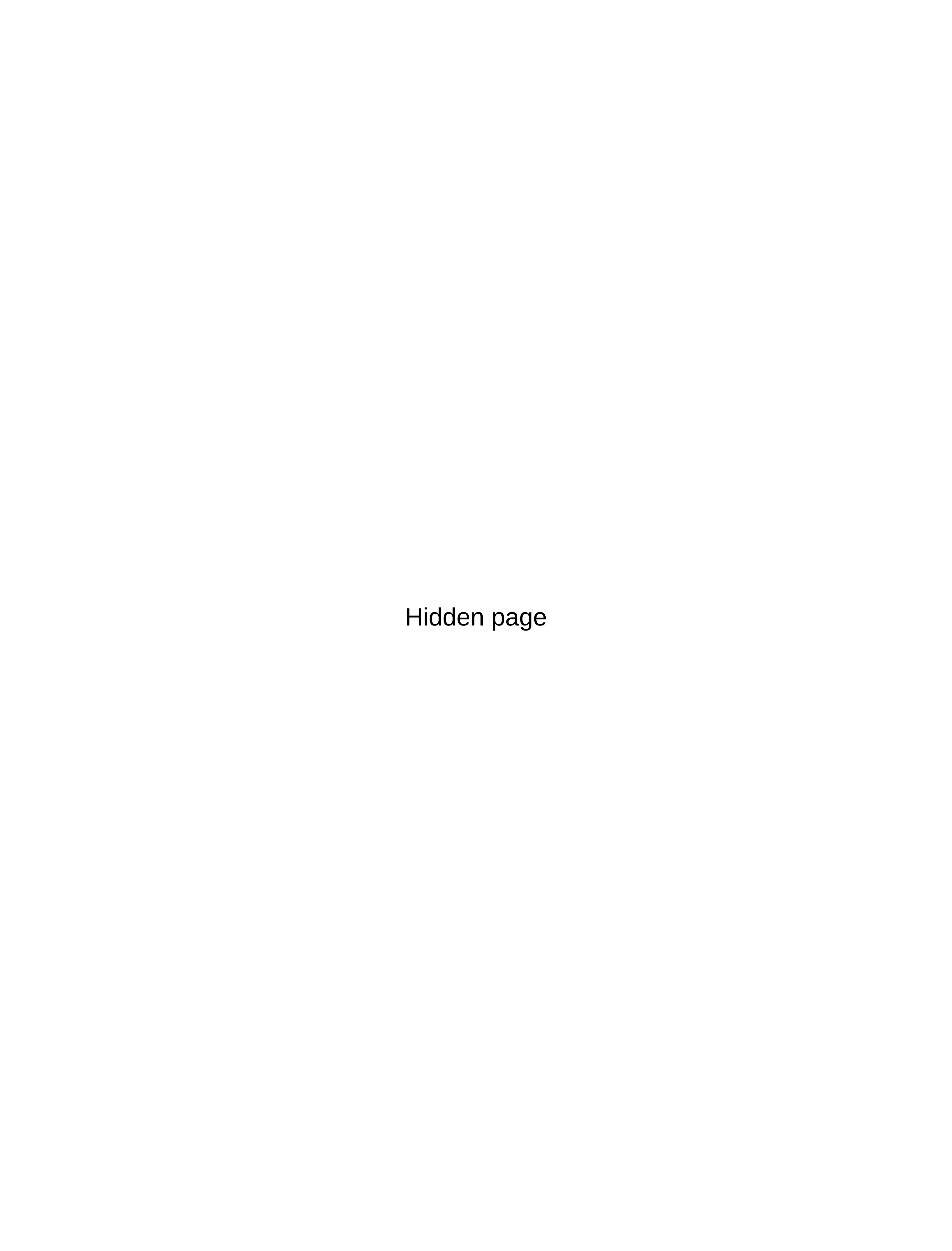
Les papillomavirus n'établissent des infections lytiques ou productives que dans les cellules kératinisées de l'épithélium cutané superficiel. Ils restent quiescents dans les cellules des couches plus profondes de l'épithélium cutané. Lorsque ces cellules se différencient et deviennent exposées à la surface de la peau, le virus peut poursuivre son cycle de multiplication. Ces virus peuvent persister plusieurs années dans les couches profondes de l'épiderme. Quelquefois, ils entraînent alors une transformation oncogénique des cellules hôtes.

Comment les papovavirus transforment-ils les cellules? Il semble que la transformation se produise chez des cellules qui ne permettent pas le cycle lytique. Chez certains papovavirus, ceci requiert des cellules provenant d'un animal d'une espèce différente de celle que le virus infecte naturellement. Les papillomavirus ne transforment des cellules de leur hôte naturel que dans le cas où le stade de différenciation de ces cellules empêche le déroulement du cycle lytique. Ainsi la transformation semble-t-elle résulter d'un cycle de multiplication abortif. Ni la multiplication du génome ni la traduction des protéines virales tardives ne sont nécessaires. Le maintien de l'état transformé nécessite cependant l'expression continuelle des gènes viraux précoces.

Le mécanisme précis de l'induction de la tumeur par les virus de verrues est encore obscur mais est de plus en plus étudié. Ce processus complexe dépend de l'interaction entre les produits des gènes viraux et certaines protéines de l'hôte. La probabilité de réussite de la transformation est encore augmentée par d'autres facteurs tels que la coinfection par des herpesvirus, l'exposition à des carcinogènes chimiques et physiques et l'action du système immunitaire de l'hôte. En dépit des nombreuses zones d'ombre concernant ce phénomène, il reste un des modèles les plus clairs d'oncogénèse chez l'homme.

Que connaissons-nous de ce mécanisme? Parmi les huit ou neuf gènes codés par les papillomavirus, deux gènes exprimés précocément dans le cycle de


Hidden page


Hidden page

thérapies. En effet, l'ablation de la lésion peut éliminer un foyer d'infection, mais un foyer résiduel adjacent peut être à l'origine d'une récidive.

PRÉVENTION

Il n'y a pas d'autre moyen de prévention que d'éviter le contact avec toutes les surfaces infectées des autres individus. Cela semble difficilement réalisable et démesuré en rapport avec le nombre relativement restreint de maladies graves causées par ces virus. Dans le cas étudié, Mr W. devrait utiliser des préservatifs au moins jusqu'à ce que les lésions aient dispararu. Les préservatifs empêchent la transmission du virus de et vers le corps du pénis. Les verrues laryngées du nouveau-né peuvent être évitées si la mère infectée est traitée sévèrement avant l'accouchement. Certains médecins conseillent l'accouchement par césarienne dans le cas de lésions génitales. Cependant, les verrues génitales étant très fréquentes, ceci augmenterait considérablement le nombre de ces actes chirurgicaux pour en fait protéger un tout petit nombre d'enfants. Dans la plupart des cas, les risques de l'opération supplantent le gain potentiel.

Etant donné l'association étroite des verrues génitales avec le cancer du col de l'utérus, il est important d'examiner régulièrement le col par une inspection visuelle (colposcopie) et par le test de Papanicolaou. L'application d'acide acétique à 3% blanchit les lésions du col ou toute autre lésion muqueuse, ce qui permet une visualisation plus aisée. Des biopsies des lésions suspectes peuvent ensuite être pratiquées pour détecter précocément toutes anomalies précancéreuses et les traiter efficacement.

CONCLUSIONS

Les verrues sont causées par les papillomavirus (un genre contenant de nombreux virus à ADN) à l'origine d'une grande variété de manifestations cliniques, de la simple verrue commune aux lésions prolifératives graves. Les lésions bénignes sont de loin les plus fréquentes. Les papillomavirus sont aussi associés avec de nombreux cancers en particulier du col de l'utérus. Ces virus sont transmis par contact direct entre les personnes, en particulier par voie sexuelle. Il n'existe pas actuellement de moyens effectifs de prévention et de traitement.

Questionnaire d'auto évaluation

1. Décrire les propriétés des virus de verrues.
2. Distinguer les cycles de réplication des papillomavirus associés aux verrues de ceux associés aux cancers.
3. Pourquoi les verrues sont-elles plus qu'un simple problème clinique génant?
4. Expliquer les problèmes du traitement des verrues?
5. Pourquoi est-il difficile de prévenir les verrues?

LECTURES CONSEILLÉES

Bunney MH. Viral warts: their biology and treatment. New York: Oxford University Press, 1982;5-9.

Centers for Disease Control. Condyloma acuminatum—United States 1966-1981. Morbid Mortal Wkly Rep 1983;32:306-308.

Editorial. Genital warts, human papillomaviruses, and cervical cancer. Lancet 1985;11:1045-1046.

Eron LJ, Tucker S, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. N Engl J Med 1986;315:1059-1064.

Gissman L, Wolnick L, Ikenberg H, et al. Human papillomavirus type 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and some cervical cancers. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:560-563.
Margolis S. Therapy for condyloma acuminatum: a review. Rev Infect Dis 1982;4:(Suppl) S829-836.

40 Le virus herpès simplex et les virus apparentés

Stephen E. Strauss

Le terme « virus de l'herpès » se rapporte à de nombreux virus humains et animaux, le plus connu d'entre eux étant le virus herpès simplex, agent d'éruptions cutanées accompagnées de fièvre ou responsable d'infections génitales. Les autres virus herpès sont aussi à l'origine de maladies importantes, comme la mononucléose infectieuse, l'infection à cytomégalovirus et la varicelle. Ces virus persistent toute la vie dans les cellules de l'hôte, produisant une infection latente et des réactivations récurrentes.

CAS CLINIQUE

Mr H., un étudiant fraîchement diplômé de 26 ans, retourna chez lui après des premières vraies vacances depuis des années. Beaucoup de repos, d'air pur et un nouvel amour. Mais, quelques jours après son dernier rapport sexuel, il éprouva une douleur ; de petites lésions qui démangent se développent sur son pénis. Il avait aussi eu des rapports bucco-génitaux et aujourd'hui sa gorge était douloureuse. Il questionna sa nouvelle amie par téléphone. Elle lui avoua être atteinte d'épisodes récurrents d'herpès génital. Il se demandait donc si cela pouvait être de l'herpès. Il avait entendu beaucoup de choses à propos des infections herpétiques et savait qu'il en existait plusieurs types et que certains étaient récidivants. Voici un certain nombre de choses que vous devrez connaître afin de répondre aux interrogations de Mr H..

- De nombreux agents infectieux peuvent provoquer des lésions génitales.
- Deux types d'herpès donnent des lésions génitales.
- Ces deux virus sont fondamentalement très similaires mais cependant différents des autres virus herpès.
- La capacité de réactivation des infections herpétiques est unique.
- L'efficacité du traitement est limitée et nous ne savons pas comment prévenir l'infection.

Ces différents aspects ainsi que d'autres sont abordés dans ce chapitre.

Les infections par les herpèsvirus existent depuis très longtemps dans la population humaine. Des infections orales très similaires à celles associées aux virus herpès ont été décrites dans des textes médicaux de la Grèce Antique.

Aujourd'hui, nous savons que la plupart des individus sont infectés par des virus herpès durant leur vie. Les virus herpès qui sont à l'origine des lésions orales

et génitales classiques sont appelés virus herpès simplex. Ce sont les plus connus et la majeure partie de ce chapitre leur sera consacrée. Cependant, il en existe beaucoup d'autres capables d'infecter pratiquement toutes les espèces animales, de l'huître à l'homme, et causant différents types de pathologie. Deux types de virus herpès simplex (**HSV**) sont à l'origine des infections communes de la peau et des muqueuses. **HSV1** est principalement à transmission orale et **HSV2** à transmission génitale. Le **virus de la varicelle et du zona** est responsable de la varicelle mais aussi du zona. Le **cytomégalovirus** est à l'origine d'hépatites, de pneumonies et d'infections congénitales graves. Le **virus Epstein-Barr** est bien connu pour être la cause de la mononucléose infectieuse, mais il est aussi impliqué dans le développement de certains cancers chez l'homme. Un sixième virus herpès, le **virus herpès humain de type 6** a été mis en évidence en 1986. Le **virus herpès humain de type 7** a été identifié en 1990. Aucune pathologie ne leur est clairement associée.

Les virus herpès sont parmi les virus qui infectent l'homme le plus fréquemment et le plus constamment. Ils comptent aussi parmi les plus intéressants.

LES VIRUS HERPÈS

Les virus herpès sont de grands virus dont la structure est complexe. Ils possèdent un génome composé d'ADN qui peut coder pour 50 à 80 protéines différentes (Fig. 40.1 et tableau 40.1). Ces virus se multiplient et s'assemblent dans le noyau des cellules; ensuite ils acquièrent leur enveloppe à l'occasion du bourgeonnement au travers des membranes nucléaire et cytoplasmique. Il n'est pas possible de différencier les virus herpès au travers de leur morphologie en microscopie électronique; ils se ressemblent tous (Fig. 40.2). Ils peuvent cependant être distingués par des tests sérologiques et par des réactions d'hybridation de leur ADN. La plupart des virus herpès ne présentent que relativement peu de liens antigéniques et peu de similitude au niveau de leur ADN à l'exception des virus herpès simplex de type 1 et 2 qui sont assez proches. Les anticorps dirigés contre les protéines du type 1 réagissent avec beaucoup de protéines du type 2. D'autres protéines sont exclusivement spécifiques de type. L'ADN d'un type d'HSV s'hybride à celui de l'autre type avec une avidité d'environ moitié par rapport à l'hybridation en système homologue. En plus de ces similitudes d'intérêt académique, ces deux virus engendrent parfois des maladies très

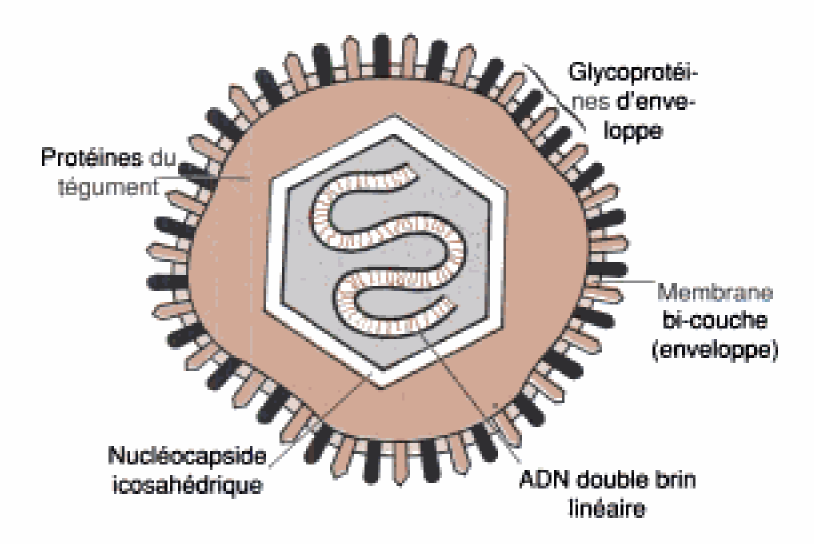


Figure 40.1. Représentation schématique d'un virus herpès.

Tableau 40.1. Les virus herpès humains
Virus herpès simplex 1 (HSV1)
Virus herpès simplex 2 (HSV2)
Virus varicelle zona (VZV)
Cytomégalovirus (CMV)
Virus Epstein-Barr (EBV)
Virus herpès humain de type 6 (HHV6)
Virus herpès humain de type 7 (HHV7)
Virus herpès humain de type 8 (HHV8)

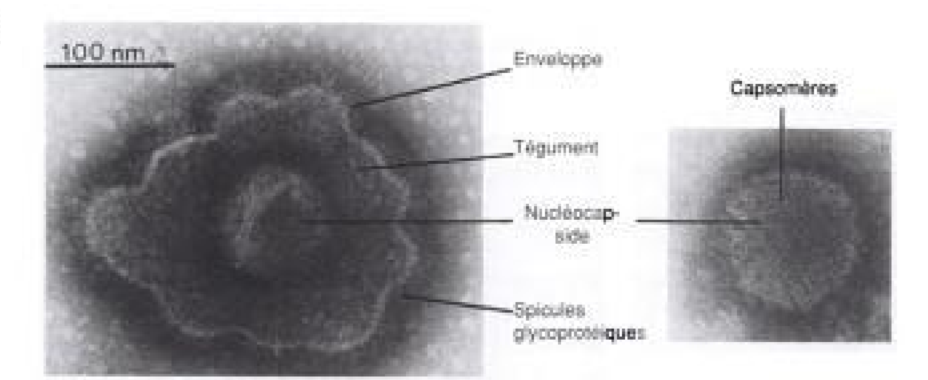


Figure 40.2. Aspect d'un virus herpès en microscopie électronique.

proches. L'origine du chevauchement des spectres de manifestations cliniques de ces deux virus est encore un mystère en dépit des connaissances génétiques de plus en plus étendues.

Les génomes des 5 types de virus herpès humains bien connus ont une organisation identique. Ils sont tous composés d'une longue molécule linéaire d'ADN double brin avec plusieurs séquences répétées et inversées (Fig. 40.3). On peut considérer que l'ADN comporte deux séquences longues uniques, l'une (**séquence longue unique, UL) et une plus courte (séquence unique courte, US). Chacune d'entre elles est entourée par de courts motifs identiques d'ADN répétés. Par exemple, à l'extrémité gauche de la séquence UL du virus herpès simplex se situe une séquence terminale répétée courte. Une copie exacte de cette séquence est répétée à l'extrémité droite du segment UL. Une lecture attentive de la Figure 40.3 est recommandée. Chez certains virus herpès, l'organisation génomique est encore plus compliquée. Chaque segment log (UL ou US) et leurs séquences terminales répétées peuvent être ordonnées en tandem ou en opposition** (Fig. 40.4). Chez les virus herpès simplex, les différentes organisations des segments les uns par rapport aux autres produisent 4 types de formes isomères de génome. Tous les segments sont présents, quelque soit la forme isomère de chaque virus herpès. Ces ré-arrangements de l'ADN génomique durant la réplication virale procurent un avantage évolutif en favorisant l'apparition de mutations.

EXPOSITION

L'exposition aux virus herpès se produit soit très tôt soit plus tardivement dans la vie. L'enfant durant son très jeune âge est exposé au virus herpès simplex de type 1 lors de baisers et d'échanges de salive. La plupart des enfants devient infectée. Ceux qui ne l'ont pas déjà été, seront de nouveau exposés au risque d'infection lorsqu'il deviendront sexuellement actifs, que ce soit par l'intermédiaire de contacts oraux ou oro-génitaux. Le taux élevé d'infection est indiqué par la présence d'anticorps anti-virus herpès simplex de type 1 chez deux tiers à trois quarts des adultes. Le virus herpès simplex de type 2 se propage aussi au travers de contact oraux ou oro-génitaux, mais principalement par contact génitaux. L'infection est rare avant l'adolescence, mais la prévalence augmente rapide-

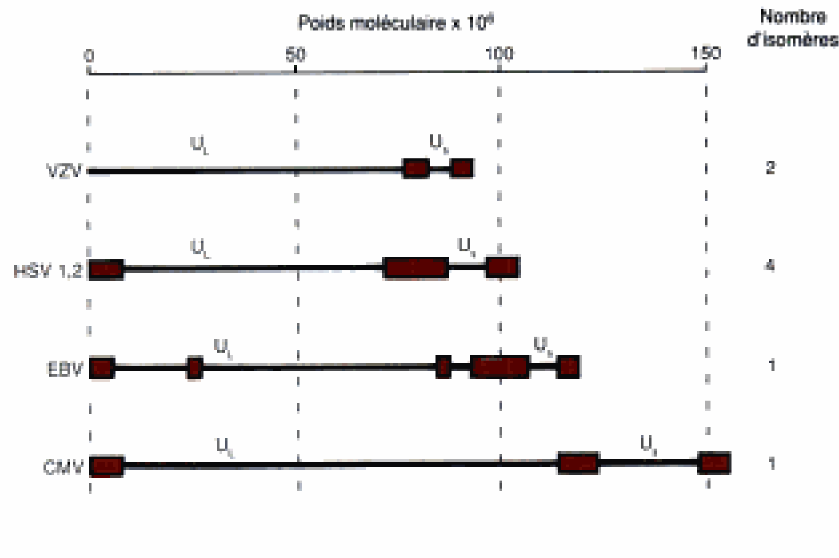


Figure 40.3. Taille et organisation des génomes des virus herpès. Les 5 virus herpès humains sont comparés suivant leur taille en megadaltons, l'organisation des séquences uniques longues (U_L) et courtes (U_S), les séquences répétées et le nombre d'isomères du génome.

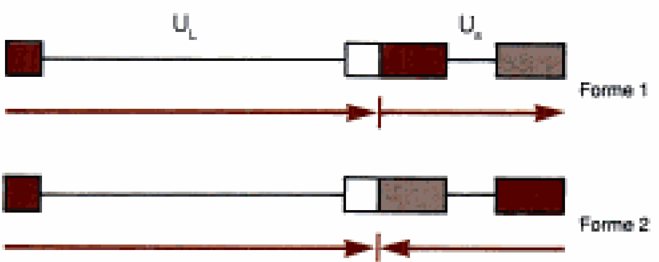


Figure 40.4. Formation des isomères de l'ADN génomique des virus herpès. Les génomes des virus herpès peuvent prendre plusieurs formes isomériques par inversion des segments long et court. Dans cet exemple, deux isomères sont produits par inversion du segment court. Ce type de réarrangement moléculaire est caractéristique du génome du virus de la varicelle et du zona (VZV). Chez le virus herpès simplex, le segment long peut aussi s'inverser, ce qui permet l'obtention de 4 formes moléculaires.

ment avec l'activité sexuelle. Selon la nature et le nombre de leurs partenaires sexuels, environ un sixième à la moitié des adultes ont connu une infection par ce virus.

La plupart des infections dues aux virus herpès simplex sont asymptomatiques. Il est possible que seul un tiers des individus touchés développe des symptômes. Cependant, le nombre d'infections cliniquement actives dues au virus herpès simplex de type 2 est en augmentation. Des estimations grossières suggèrent une augmentation d'un facteur dix durant la période 1965-1985.

PÉNÉTRATION

Les virus herpès sont très fragiles et sensibles à la dessiccation et à l'inactivation par la chaleur, les détergents modérés et les solvants. Cette sensibilité est due à leur enveloppe. Du fait de leur courte survie dans l'environnement, une **inoculation directe** des virus dans des zones où ils pourront se répliquer est nécessaire pour provoquer l'infection. Les virus herpès peuvent infecter l'homme par de nombreuses voies (Tableau 40.2). Les muqueuses buccales, oculaires, génitales, respiratoires et anales sont les sites préférentiels d'infection par les virus herpès simplex. La première ligne de défense de notre organisme contre les virus herpès est constituée de la peau qui dans des conditions normales n'est pas pénétrée ou infectée par ces virus. L'épaisse couche cornée kératinisée empêche ces virus d'atteindre leurs récepteurs. Les muqueuses ne présentent pas cette même résistance et sont facilement infectées. Ainsi notre patient, Mr H. a probablement acquis un herpès génital lors d'un contact sexuel avec les tissus infectés de son amie.

Le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr peuvent être transmis par des leucocytes infectés durant la transfusion de produits sanguins ou par la salive et probablement aussi par le sperme. La salive est le principal véhicule de transmission du virus Epstein-Barr. C'est pourquoi la principale maladie associée à ce

Tableau 40.2. Transmission des herpesvirus humains

Virus	Mode de transmission	Voie d'entrée	Cellules cibles primaires
HSV1	Contact direct	Muqueuses, peau	Cellules épithéliales
HSV2	Contact direct	Muqueuses, peau	Cellules épithéliales
VZV	Inhalation, contact direct	Appareil respiratoire, muqueuses	Cellules épithéliales
CMV	Salive, sang?, urine?, sperme	Circulation sanguine, muqueuses	Neutrophiles, monocytes, autres
EBV	Salive, sang	Muqueuses, circulation sanguine	Lymphocytes B, glandes salivaires

virus, « **la mononucléose infectieuse** » est aussi dénommée « **la maladie du baiser** ». L'inhalation de virus contenus dans des aérosols semble être le mode le plus fréquent de contamination de la varicelle. Cependant l'inoculation directe est possible. Les muqueuses constituent donc la première ligne de défense contre plusieurs virus herpès. L'inoculation directe ou l'ingestion de matériel contaminé stimule donc en premier les défenses soit générales soit locales au niveau de la muqueuse. Le mode de transmission des virus herpès 6 et 7 n'est pas connu. Ils sont acquis tôt dans l'enfance ce qui suppose que des échanges de salive ou des contacts entre muqueuses non génitales peuvent être impliqués.

MULTIPLICATION ET DIFFUSION

La multiplication des virus herpès est complexe mais elle ressemble à celle des autres grands virus à ADN (Fig. 40.5). Le **cycle productif ou lytique** débute avec l'**attachement** des particules virales aux cellules sensibles. Les virions se fixent aux récepteurs cellulaires par l'intermédiaire de glycoprotéines qui forment des projections hors de l'enveloppe virale. On ne connaît pas encore beaucoup de choses sur ces récepteurs. Dans le cas du virus Epstein-Barr, ils sont présents de façon prédominante à la surface des lymphocytes B où ils servent de récepteurs aux protéines du complément. Le récepteur pour le virus herpès simplex de type 1 fixe un facteur de croissance fibroblastique.

Après l'attachement du virus à la surface cellulaire, la capside virale est **libérée** et **transportée** jusqu'au noyau de la cellule où les processus viraux de synthèse sont orchestrés. Les gènes viraux sont ensuite transcrits et traduits en protéines selon un ordre bien établi pour aboutir à la production de virions fils.

Au début, seuls cinq **gènes précoces immédiats** du virus herpès sont transcrits à l'aide d'une protéine activatrice charriée dans le **tégument** du virion, l'espace entre la capside et l'enveloppe. A leur tour, certains de ces 5 gènes activent l'expression d'environ une autre douzaine de gènes précoces dont les produits sont nécessaires à la réplication de l'ADN viral. A la suite de la synthèse de l'ADN viral, environ 5 autres douzaines de gènes sont activés. Ces **gènes tardifs** codent pour des protéines qui servent à l'assemblage des virions fils. Parmi ces protéines tardives, se trouvent les glycoprotéines qui sont insérées dans les membranes nucléaires et cytoplasmiques. Au fur et à mesure de la production des nucléocapsides virales, elles bourgeonnent au travers des membranes nucléaires et cytoplasmiques. Elles s'enveloppent donc et capturent à la surface de ces membranes les glycoprotéines qui se projettent hors des virions.

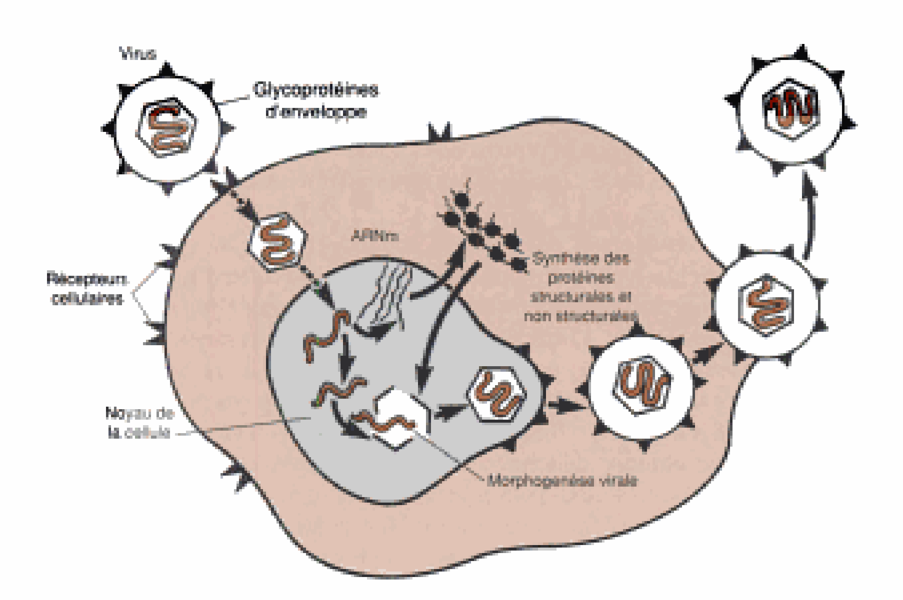


Figure 40.5. Infection productive d'une cellule par un herpesvirus. L'échelle des virions n'est pas respectée. En réalité, ils sont beaucoup plus petits.

Contrairement à de nombreux autres virus, les particules néoformées de virus herpès ne sont **pas libérées de manière efficace** dans l'espace extra-cellulaire. Aussitôt leur bourgeonnement effectué, elles se fixent et pénètrent dans les cellules adjacentes. Ce processus de diffusion de cellule à cellule a de profondes répercussions sur la pathogénie des maladies associées aux différents virus herpès et dans la réponse de l'hôte vis-à-vis de l'infection. Par exemple, les virus herpès simplex procèdent par invasion et progression locale des lésions. Ils n'entraînent pas de maladie systémique. L'infection de sites multiples distants est rare avec les virus herpès simplex et est probablement due à la circulation de cellules infectées mais pas de virus libre. En revanche, le virus de la varicelle, le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr induisent des maladies multi-systémiques. Ils sont en effet transportés par des leucocytes infectés circulants.

Comment les défenses de l'hôte limitent-elles la gravité de l'infection?

La réponse immunitaire aux infections herpétiques est complexe et incomplètement connue. Les défenses de l'hôte sont efficaces pour limiter la durée et la sévérité de l'infection et chez certains individus pour prévenir les récurrences symptomatiques. Dans les premiers jours qui suivent le début d'une infection herpétique, des anticorps spécifiques de certaines protéines virales apparaissent dans la circulation. Cependant ces anticorps se développent trop tardivement pour influencer l'infection et n'ont aucun rôle dans les récurrences. En fait, les virus herpès ne sont pas un problème particulier pour les individus qui ne produisent pas d'anticorps, les agammaglobulinémiques. La raison la plus probable est que ces virus diffusent de cellule en cellule et qu'ils n'entrent donc pas en contact avec les anticorps. **La phase initiale d'infection est le seul moment durant lequel les anticorps peuvent agir contre des virus infectieux en position extracellulaire**. A ce moment seulement, ils peuvent empêcher l'infection. Ainsi, des serums anti-herpès virus sont administrés préventivement aux personnes présentant des risques d'infection sévère (cf. chapitre « Prévention »). C'est **l'immunité à médiation cellulaire** qui conditionne la sévérité de l'infection et la probabilité des récurrences.

Certains lymphocytes peuvent lyser les cellules dans lesquelles les virus herpès se répliquent. Ils détectent les antigènes viraux « étrangers» (principalement les glycoprotéines) qui sont exposés à la surface des cellules in fectées. Entre deux infections, les virus herpès demeurent à l'abri de la reconnaissance immunitaire et établissent une infection latente. Les virus herpès simplex, par

virus stimule les défenses immunitaires. Lorsqu'elles sont efficaces, l'infection est stoppée mais le réservoir de la latence persiste. Si les défenses sont amoindries à cause de la sénescence du système immunitaire, de traitements immunosuppresseurs ou de toute autre raison entraînant une immunodépression, le virus peut se répliquer et se propager.

La latence est une source sans fin de virus qui éprouve sans cesse les défenses immunitaires jusqu'à ce qu'elles cèdent. C'est une guérilla, non pas la bataille rangée qu'affectionnent les poxvirus, les virus influenza et de nombreux autres agents infectieux. En médecine comme en art militaire, cette stratégie résiste aux ennemis les plus agressifs et les mieux armés.

PATHOGÉNIE

Les virus herpès simplex peuvent être destructeurs. Les cellules épithéliales, dans lesquelles les virus se multiplient, finissent par être lysées. A l'examen microscopique, les noyaux des cellules qui produisent des virions sont **élargis** et **déformés** par les nucléocapsides virales et les agrégats de nucléoprotéines (Fig. 40.8). Progressivement, la membrane nucléaire disparaît et la cellule gonfle et éclate après que le virus ait **infecté les cellules contiguës**. Ainsi une des causes des symptômes de l'infection par le virus herpès simplex est la **destruction** des **cellules épithéliales** de la peau et des muqueuses. Les virus atteignent rapidement les **cellules nerveuses locales** et certains des symptômes apparaissant dans les infections herpétiques sont dûs directement à l'atteinte de ces nerfs ou à une inflammation périphérique. Ces symptômes comportent des démangeaisons, des sensations de brûlures et des douleurs. Les défenses de l'hôte dans leur lutte contre l'infection peuvent elles-mêmes contribuer à la gravité des symptômes et des lésions. La **dégranulation** des leucocytes et la libération des **médiateurs** en réponse à l'infection virale locale augmentent l'oedème et l'inflammation des tissus.

Les infections par le virus herpès simplex

Notre patient, Mr H., en raison du temps nécessaire à la réponse des défenses immunitaires, mettra environ 2 à 3 semaines pour guérir de ses lésions d'infection primaire. Les manifestations cliniques de l'infection disparaîtront complètement, mais Mr H. restera porteur du virus au niveau des **ganglions sacrés** et il se peut qu'il présente des **lésions récurrentes** au niveau de la sphère génitale environ 3 à 4 fois par an pendant de nombreuses années (Tableau 40.3). En raison des réponses immunitaires à médiations humorales et cellulaires développées lors de l'infection primaire, les lésions sont moindres et plus brèves durant les réactivations. Elles ne persistent en moyenne que 7 à 10 jours. Les réponses immunitaires ne préviennent pas les infections récurrentes chez tous les individus.

L'herpès génital chez l'**adulte** est typique bien que le site atteint, l'âge du patient et ses capacités immunitaires puissent influencer le tableau clinique (Tableau 40.4). Les virus herpès simplex peuvent infecter presque toutes les zones de la peau. Le bout des doigts est un site fréquent d'infection, particulièrement chez le personnel soignant. L'infection est acquise par contact avec des

Tableau 40.3. Étapes de l'infection par le virus herpès simplex
Infection cutanéomuqueuse aiguë
Diffusion vers les terminaisons nerveuses sensorielles
Établissement et maintien de la latence dans les neurones
Réactivation du virus et diffusion à distance
Infection cutanée récurrente

Tableau 40.4. Infections associées aux virus herpès simplex

Infection	Type de virus prédominant	Fréquence	Groupe d'âge	Issue normale	Récurrence
Herpès oculaire	1	Commun	Tous	Rémission, séquelles visuelles	Oui
Herpès buccal	1>2	Très commun	Tous	Rémission	Oui
Herpès génital	2>1	Commun	Adolescents, adultes	Rémission	Oui
Herpès néonatal	2>1	Très rare	0 à 4 semaines	Retard développemental	Non
Méningo-encéphalite	2	Rare	Adolescents, adultes	Rémission	Non
Encéphalite	1	Très rare	Tous	Atteintes neurologiques graves, mort	Non
Herpès disséminé	1>2	Rare	Tous	Rémission ou mort	Non

lésions herpétiques actives de patients. Ces lésions connues sous la dénomination de **panaris herpétiques** peuvent être très douloureuses à cause du gonflement des tissus enflammés.

L'herpès peut infecter la conjonctive et la cornée de l'oeil pour donner une **kératoconjonctivite herpétique**. cette infection entraîne une inflammation et un oedème des tissus superficiels de la partie antérieure de l'oeil avec des risques de cicatrices et de perte de vision.

Ainsi que cela a été déjà dit, les herpès peuvent être à l'origine d'infections graves mettant en jeu le pronostic vital. Les nouveau-nés, les patients atteints de lymphomes, les leucémiques et les sidéens ne possèdent pas de défenses immunitaires efficaces. Chez ces patients, l'infection peut atteindre les viscères, en particulier les poumons, l'oesophage, le foie et le cerveau. La réactivation du virus herpès simplex localisé probablement dans le ganglion trijumeau et sa remontée vers le cerveau au lieu de la descente habituelle vers la bouche est responsable d'une forme rare de maladie. L'encéphalite qui en découle est caractérisée par une inflammation progressive et destructrice de localisation unilatérale et réduite. Elle est rapidement fatale si aucun traitement n'est instauré.

POURQUOI LES INFECTIONS HERPÉTIQUES SONT-ELLES RÉCURRENTES?

Un des aspects les plus remarquables des infections herpétiques réside dans la capacité du virus à **persister** chez l'homme toute la vie. La raison de cette persistance est que le virus s'engage dans certaines cellules dans un cycle infectieux de type **latent**, différent du cycle productif qui vient d'être décrit. Dans le cas du virus herpès simplex, le virus infecte rapidement les terminaisons nerveuses pendant l'infection primaire cutanéomuqueuse (Tableau 40.3). Les cellules nerveuses sont des hôtes différents des cellules épithéliales pour les virus herpès. La plupart des neurones infectés montrent une infection **abortive** ou **latente** plutôt qu'un cycle de réplication complet aboutissant à la production de virions fils. Ce processus n'est pas bien connu mais il semble que seul **un gène** soit exprimé, un gène qui permettrait la réactivation virale le moment venu. L'ADN viral n'est pas synthétisé durant la latence et aucune particule virale n'est synthétisée. L'ADN viral reste sous **forme stable** dans le noyau des neurones. On ne sait pas s'il est physiquement **intégré** dans les chromosomes ou reste séparé sous une **forme de type plasmidique** ne se multipliant que rarement sinon jamais dans ces cellules qui ne se divisent pas.

Des types similaires d'infection latente sont observés avec tous les virus herpès humains. Le virus de la varicelle et du zona se trouve aussi dans les **ganglions nerveux sensitifs**, le cytomégalovirus dans les **neutrophiles** et les **monocytes**, le virus Epstein-Barr dans les **lymphocytes B** et les **glandes salivaires**. L'infection latente **persiste toute la vie**. Des études nécropsiques montrent que certains ganglions nerveux hébergent l'ADN du virus herpès

L'infection est rarement asymptomatique. Le zona est causé par la réactivation de l'infection latente par le virus de la varicelle et du zona chez un peu moins de 10% des patients infectés. Il est caractérisé par une éruption similaire à celle de la varicelle, mais il est douloureux et limité à la zone cutanée sous la dépendance du ganglion nerveux sensitif dans lequel le virus était présent à l'état latent. La probabilité de cette maladie augmente avec l'âge. Chez les patients immunodéficients, le zona peut se disséminer pour entraîner une infection grave.

La plupart des infections par le **cytomégalovirus** n'engendrent que peu de symptômes. Cependant il existe une série de syndromes bien définis associés à différents âges de patients et différentes catégories de risques. Environ 1% des infections s'effectuent *in utero*, par **transmission transplacentaire** du virus d'une mère en cours d'infection primaire ou de réactivation de cytomégalovirus. Le nouveau-né peut être atteint d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, d'hépatite, de splénomégalie, d'éruption et troubles du développement. L'infection est commune dans la jeune enfance, particulièrement dans les crèches. Environ 60% de la population globale ont été infectés à l'âge de 40 ans.

Des infections graves des viscères (poumons, oeil, cerveau, foie, colon, etc.) par le **cytomégalovirus** surviennent chez les receveurs de greffes, les patients atteints de leucémie ou de lymphome et les sidéens. Les adolescents et les jeunes adultes atteints par le cytomégalovirus développent une hépatite ou une maladie de type mononucléose avec de la fièvre, angine, adénites et une augmentation du nombre de lymphocytes circulants, certains d'entre eux ayant une apparence atypique. Ces problèmes sont particulièrement fréquents chez la plupart des jeunes hommes homosexuels qui s'infectent.

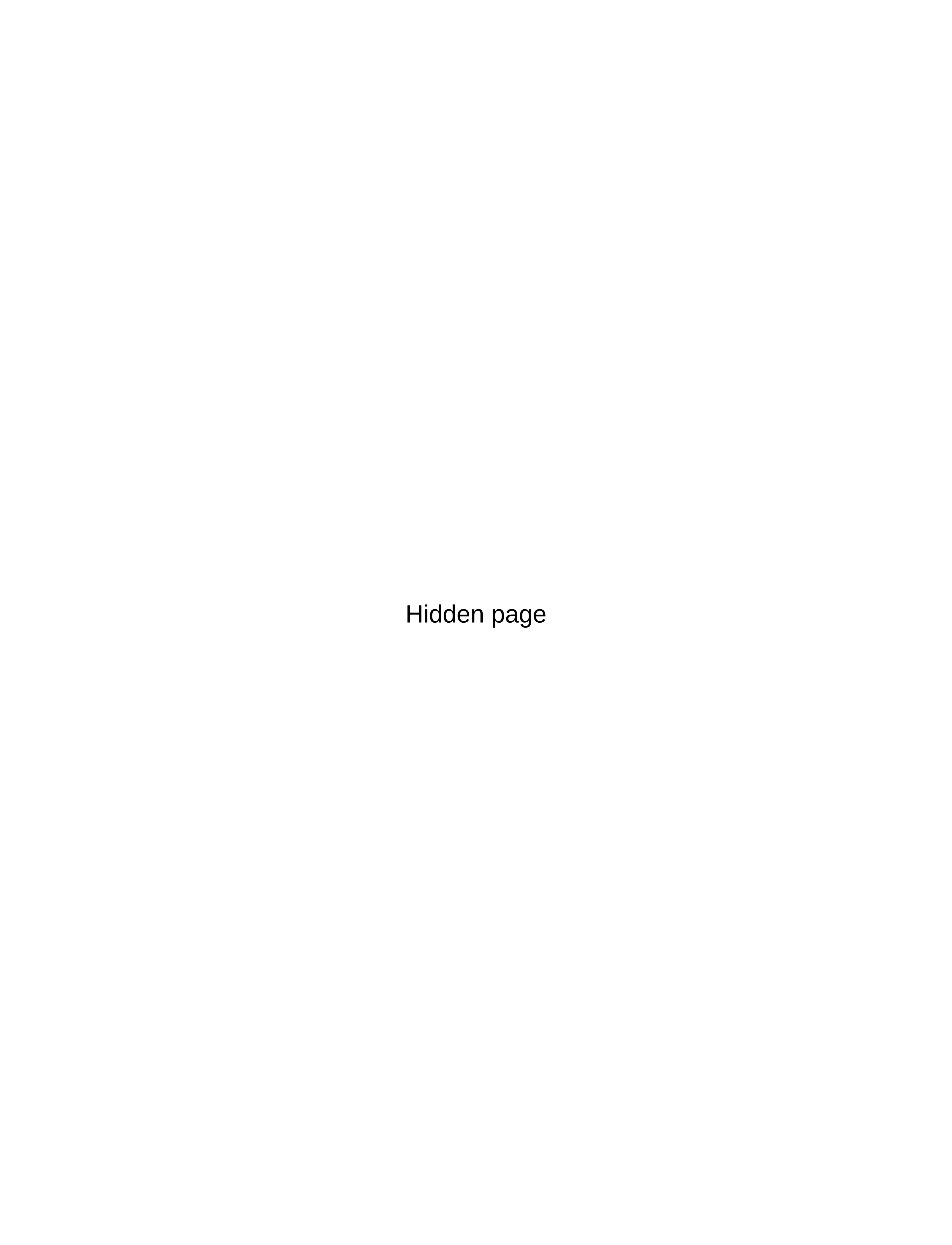
Le **virus Epstein-Barr** est aussi très répandu. Presque tous les enfants des pays en voie de développement sont infectés avant l'âge de 5 ans. Dans les pays industrialisés, l'infection est plus tardive. La moitié des gens en âge d'aller au collège et plus de 90 % des individus de 40 ans ont été infectés. L'infection par le virus Epstein-Barr durant la jeune enfance est légère ou asymptomatique. Cependant si la première rencontre avec le virus survient à l'adolescence ou durant le début de la vie adulte, l'expression clinique est très différente et débouche souvent sur une **mononucléose infectieuse**. Le syndrome est similaire à celui causé par le cytomégalovirus: angine, fièvre et hypertrophie ganglionnaire. Des **lymphocytes atypiques** (cellules T activées) circulent en grand nombre ainsi que des anticorps qualifiés « d'**hétérophiles** » ; ils présentent une spécificité large et pas seulement spécifique des antigènes du virus Epstein-Barr. Le développement de ces anticorps hétérophiles reflète la stimulation générale (**polyclonale**) des lymphocytes B. Ils secrètent des immunoglobulines de spécificité diverse, incluant des anticorps contre les hématies de plusieurs espèces animales différentes. Ils servent comme test rapide de diagnostic par hémagglutination.

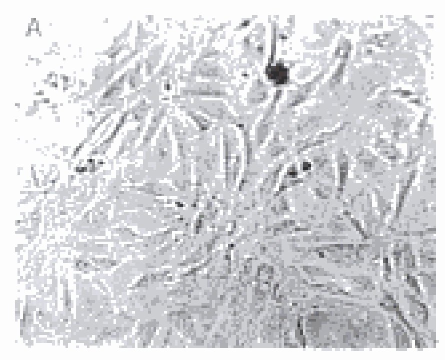
Les deux **virus herpès** découverts plus récemment, de **type 6 et 7** infectent les lymphocytes T. On ne connaît pas la maladie associée au virus herpès 7. Le virus herpès 6 pourrait être associé à des désordres lymphoprolifératifs. On sait qu'il provoque une infection fréquente, légère et entraînant une éruption chez les jeunes enfants appelée **roséole**. (NDT : le **virus herpès humain 8**, a été découvert en1994; il est associé au sarcome de Kaposi)

En tant que groupe les virus herpès ont beaucoup de caractéristiques communes. Ils sont ubiquitaires, et causent généralement des infections légères qui peuvent présenter des récurrences. Ils posent un problème chez les patients présentant des déficits immunitaires.

LES VIRUS HERPÈS ET LE CANCER

Deux modes majeurs d'infection par les virus herpès, l'infection latente et l'infection productive, ont déjà été abordés. *In vitro*, La plupart des virus herpès


Hidden page



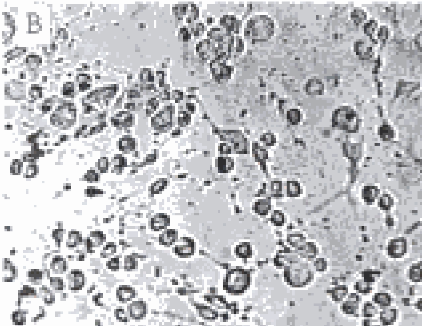


Figure 40.8. Cellules fibroblastiques humaines diploïdes avant (A) et 48h après (B) l'inoculation avec un virus herpès simplex de type 2.

atténués sont en cours d'étude pour le cytomégalovirus. Ils pourront être utiles pour protéger les individus à haut risque.

TRAITEMENT

La thérapeutique antivirale en est encore à ses débuts. Néanmoins les premiers espoirs sont venus du traitement de l'infection par le virus herpès simplex. Des analogues nucléosidiques (voir Chapitre 43) préférentiellement utilisés par les voies de synthèse virale ont été développés. Le médicament antiviral le plus étudié chez l'homme a été l'**aciclovir**.

L'acyclovir devrait être prescrit à Mr H. car il réduit significativement la durée et la gravité du premier épisode d'herpès génital. Cependant l'acyclovir ne guérit pas de l'infection, car il n'empêche ni la pénétration du virus dans les ganglions nerveux ni l'élimination du virus déjà présent dans ces ganglions. Les patients traités par l'acyclovir restent donc sensibles à des récurrences ultérieures. Un traitement à long terme par l'acyclovir empêche la plupart des récurrences et un tel protocole pourrait être utile à Mr H. si celles-ci s'avèrent très fréquentes.

Les infections graves observées chez les patients immunodéficients peuvent être améliorées par l'administration intra-veineuse d'acyclovir ou de **vidarabine**, un autre nucléoside ayant la même activité antiherpétique. Le traitement de l'infection par le virus Epstein-Barr n'a pas été très étudié et ces agents anti-viraux ne sont pas suffisamment efficaces vis-à-vis de cette maladie. Deux anti-viraux, le **ganciclovir** et le **foscarnet** procurent un traitement efficace pour les infections très graves à cytomégalovirus chez les patients atteints du SIDA. Néanmoins ces produits sont trop toxiques pour être utilisés dans les infections moins sévères. Depuis l'apparition de ces traitements anti-viraux, on note parallèlement l'apparition de résistances. Pour plus d'informations sur ce sujet, consultez le Chapitre 43. La résistance ne pose un problème que chez les patients présentant de graves déficiences immunitaires.

CONCLUSIONS

Mr H. présente un herpès génital, une maladie sexuellement transmissible commune, causée dans la plupart des cas par un virus herpès de type 2. Ces symptômes peuvent être réduits par la prise d'acyclovir mais d'autres récurrences sont à prévoir. Ses partenaires sexuels doivent éviter le contact avec les sites d'infection active.

Les virus herpès entraînent un spectre étendu de manifestations cliniques et biologiques. Ces virus illustrent la corrélation existant entre leur cycle biologique et les manifestations cliniques qu'ils engendrent. Ils sont aussi une source fertile d'études sur la pathogénie et les transformations oncogènes liées à l'infection virale.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. Décrire les principaux types de virus herpès.
2. Décrire le cycle biologique typique d'un virus herpès, la phase de latence inclue.
3. Quel est le rôle des défenses de l'hôte lors de l'infection herpétique? Existe-t-il des traits communs qui s'appliquent aux infections herpétiques?
4. Quels sont les principaux problèmes liés à la thérapeutique des virus herpès?

Les hépatites virales 41

Stephen E. Straus

Les infections virales du foie sont des maladies graves causées par de nombreux virus. Elles comportent habituellement une phase aiguë qui est quelquefois poursuivie par une phase d'infection chronique. L'infection chronique par au moins deux de ces virus est associée au cancer du foie. Ces maladies se ressemblent cliniquement et peuvent seulement être différenciées par des tests de laboratoire. Elles diffèrent par leur mode de contamination; certaines sont acquises par ingestion d'aliments contaminés d'autres sont acquises par contact sexuel, lors d'injection par des seringues contaminées ou par transfusions sanguines. Tous les virus qui provoquent des hépatites sont difficiles à étudier au laboratoire. Les connaissances dont on dispose concernant ces virus dérivent pour une grande part des nouvelles techniques de biologie moléculaire. Le virus de l'hépatite B, un des plus important cliniquement, sera particulièrement détaillé dans ce chapitre. Son mode de réplication par un mécanisme unique dans le monde de la virologie est particulièrement intéressant.

CAS CLINIQUE

Monsieur P., un employé d'une épicerie âgé de 23 ans, a été admis au service des urgences de l'hôpital communal avec une jaunisse. Depuis plusieurs jours, il se sentait de plus en plus faible, avec nausées et épisodes fébriles. Son abdomen était douloureux à droite ainsi que ses articulations. Il n'avait pas d'appétit. Monsieur P. pensa qu'il était atteint d'une grippe intestinale jusqu'à ce que, se rasant, il nota que ses yeux était jaunes. Il déclara avoir expérimenté de nombreuses drogues injectables et administrables par voie orale, mais nia en être un utilisateur habituel. Il avait un travail stable et une amie avec laquelle il avait des relations sexuelles. Le médecin en charge des urgences pensa que Monsieur P. était atteint d'hépatite virale de type B et qu'il l'avait acquise à partir d'aiguilles contaminées. Les examens de laboratoire montrèrent une élévation de nombreux indicateurs d'atteinte du foie, en particulier des immuno-transferases sériques, de bilirubine et de phosphatase alcaline. Dans son sérum, on ne trouva aucun anticorps dirigé contre les virus des hépatite A et C, cependant, un antigène associé avec l'hépatite B appelé antigène HBs fut détecté. Ces examens confirmèrent le diagnostic d' ***infection aiguë par le virus de l'hépatite B.***

L'examen de ce cas suggère les questions suivantes :

1 Quels furent les éléments décisifs dans le diagnostic de la maladie de Monsieur P. ?

2 Pourquoi le médecin suspecta-t-il l'acquisition de la maladie à partir d'aiguilles contaminées ?

3 Quelle est l'origine des symptômes de Monsieur P. ?

4 Quel est le pronostic de sa maladie ? Quel traitement peut-être administré ?

5 Monsieur P. peut-il transmettre sa maladie ? Quels conseils peut-on lui donner pour éviter d'autres transmissions ?

LES HÉPATITES VIRALES

La maladie connue sous le terme de jaunisse épidémique est connue depuis les temps très anciens et de nombreuses épidémies ont été observées particulièrement durant les guerres et les époques de privation. Il fallut attendre la moitié de ce siècle pour que l'on comprenne que les hépatites virales avaient de multiples causes et qu'en particulier elles étaient distinctes de deux autres formes de jaunisse infectieuse : la fièvre jaune et la leptospirose. La maladie engendrée par l'injection de sang ou de produit sanguin a une période d'incubation longue, alors que celles associées à l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés a une période d'incubation plus courte. La première fut appelée **hépatite sérique**. La deuxième fut appelée **hépatite infectieuse**. Aujourd'hui, ces deux hépatites sont connues respectivement sous le nom de type B et de type A. Il fut montré dans une série d'études élégantes qu'il y avait plusieurs agents étiologiques. Une même personne pouvait être infectée de façon séquentielle avec différents virus qui n'induisaient pas de protection croisée. Des années 60 jusqu'au début des années 70, différents tests pour les virus des hépatites A et B devinrent disponibles, ce qui a permis une distinction plus précise entre les deux maladies. A la fin des années 70, des scientifiques italiens décrivirent un antigène jusque là inconnu dans le foie de certains individus présentant une hépatite de type B. Des travaux plus approfondis montrèrent que cet antigène appartenait à un agent infectieux différent, **l'agent delta** ou le virus de **l'hépatite D**. C'est un virus différent qui n'infecte que les patients activement infectés avec le virus de l'hépatite B. Avec la mise en place des tests de détection des virus à l'origine des hépatites A et B, il devint évident que de nombreux cas d'hépatites ne pouvaient être attribués à ces deux virus, ils devaient donc être dûs à des étiologies différentes. Ces maladies furent tout d'abord décrites sous le terme **d'hépatite non A non B**, car elles ne présentaient par de relation sérologique évidente avec une infection récente par les virus des hépatites A et B. Néanmoins, deux formes différentes d'hépatites non A non B purent être distinguées. La première est associée avec des transfusions de sang et l'utilisation d'aiguilles contaminées. La deuxième est une forme d'hépatite trouvant son origine dans une contamination de l'eau, principalement dans les pays en voie de développement. A la fin des années 80, les agents étiologiques de chacune de ces formes non A non B, furent appelées respectivement virus de l'hépatite C et virus de l'hépatite E. L'identification de ces virus fut obtenue par clonage direct et amplification de l'acide nucléique à partir d'échantillons de patients.

De nombreux autres virus peuvent entraîner une inflammation du foie et une jaunisse (le virus de la fièvre jaune, le virus de lassa, le virus herpès simplex, le virus de la varicelle et du zona, les adénovirus, le virus Epstein-Barr, et le cytomégalovirus). Cependant, la plupart de ces virus entraînent d'autres types de symptômes, alors que le foie est la cible principale pour les virus des hépatites A à E.

LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

Les cinq virus qui infectent le foie de façon primaire (tableau 41.1) diffèrent par leur structure et leur stratégie de réplication. Chacun possède une épidémiologie et un mode de transmission qui lui est propre (tableau 41.2 et 41.3). Nous allons particulièrement décrire le virus de l'hépatite B et nous le comparerons ensuite avec les autres virus des hépatites.

Le virus de l'hépatite B appartient à une famille de **virus à ADN enveloppé**, les Hépadnavirus (tableau 41.1). Des virus apparentés à ce groupe causent des hépatites chroniques, des cirrhoses et des cancers du foie chez les écureuils

Tableau 41.1. Propriétés des virus des hépatites de l'homme

Agent	Taille (nm)	Composition de l'acide nucléique	Famille virale
Hépatite A	27	ARN linéaire simple brin	Picornaviridae
Hépatite B	42	ADN coupé, circulaire presque double brin	Hepadnaviridae
Hépatite C	?	ARN	? Flaviviridae
Hépatite D	37	ARN simple brin	?
Hépatite E	27	ARN	?

Tableau 41.2. Epidemiologie et transmission des virus des hépatites

	A	B	C	D	E
Caractéristiques épidémiologiques					
Mode épidémique	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Mode sporadique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Transmission					
Fécale/orale	Oui	Non	Non	Non	Oui
Sexuelle	Oui	Oui	Probable	Probable	?
Verticale[a]	Non	Oui	Probable	Oui	?
Parentérale	Rare	Oui	Oui	Oui	?

[a]comprend la transmission *in utero* et périnatale.

Tableau 41.3. Comparaison clinique des maladies associées aux virus des hépatites

	A	B	C	D	E
Période d'incubation (jour)	15-40	60-180	60-120	?	21-42
Infection asymptomatique	Normale	Fréquente	Fréquente	?	?
Infection chronique	Non	Oui (10%)	Oui (30-60%)	Oui	Non
Evolution à long terme	Non	Cirrhose, carcinome hépatocellulaire	Cirrhose, carcinome hépatocellulaire	Exacerbation de l'infection chronique par le VHB	Non

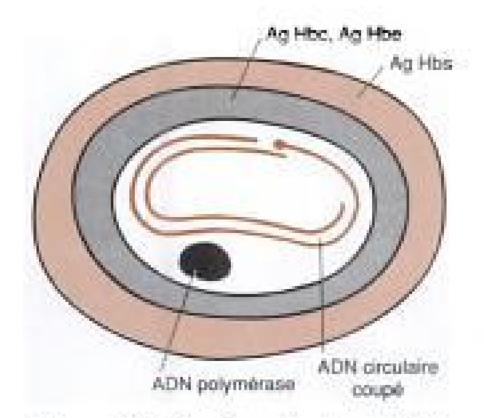


Figure 41.1. Structure du virus de l'hépatite B

américains, les marmottes et les canards. Le virus de l'hépatite B contient différentes protéines utiles au diagnostic :

- Une protéine d'enveloppe appelée **antigène de surface de l'hépatite B (Antigène HBs)** ou antigène Australia ;
- L'antigène de **capside (antigène HBc)** ;
- L'**antigène E (antigène HBe)** ; et
- Une **ADN polymérase virale.**

L'antigène HBs circule librement dans le sang sous forme d'agrégats linéaires allongés ou d'agrégats circulaires de 22 nm de diamètre appelés aussi « particules de Dane » (Tableau 41.2). Le sang des patients infectés contient une quantité énorme d'agrégats d'antigène HBs, pouvant atteindre jusqu'à 10^{13} particules par ml. Les agrégats surpassent largement par leur nombre les virions complets dans la circulation sanguine. Les virions complets n'atteignent qu'un titre de 10^5 - 10^7 par ml de sérum mais ce sont eux qui sont infectieux.

L'antigène HBs est formé de trois antigènes associés de façon variable comprenant un nombre de sous-types qui ne semble pas varier selon l'état de virulence ou celui de chronicité. Ils sont, cependant, utiles pour les études épidémiologiques de la diffusion des isolats viraux dans une communauté. Les

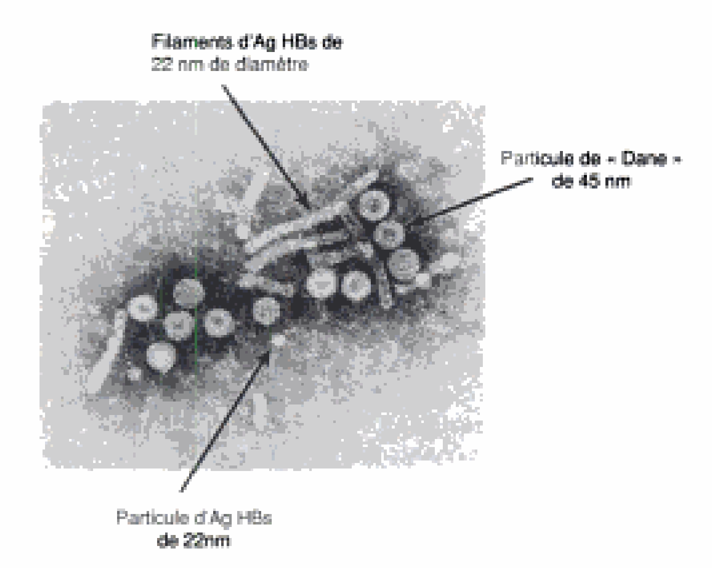


Figure 41.2. Aspects des petites particules sphériques de 22nm de diamètre, composées d'aggrégats d'antigènes de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), du même antigène aggrégé sous forme filamenteuse de 22nm de diamètre, et des particules de « Dane » du virus de l'hépatite B.

analyses sérologiques des autres cas d'hépatites B parmi les patients contacts peuvent ainsi être reliés par exemple à celles de Monsieur P.

Les virus appartenant à la famille des hépadnavirus présentent une structure génomique particulière. Ils possèdent un **génome à ADN circulaire** d'une longueur d'environ 3200 paires de base, constitué **d'un brin attaché à une autre brin qui est incomplet** (tableau 41.1). Le brin incomplet présente une longueur d'environ 1700 - 2800 bases. Selon des études pratiquées *in vitro*, il semble que l'ADN polymérase endogène synthétise la partie manquante du brin durant la réplication. La valeur d'un point de vue évolutif d'une telle structure génomique particulière est inconnue, cependant, cette structure n'a pas empêché le virus de s'établir dans une niche écologique. Les différents aspects de la biologie du virus de l'hépatite B sont difficiles à étudier car ils ne se cultivent pas *in vitro*.

LES VIRUS DES AUTRES HÉPATITES

Les virus des autres hépatites sont très différents du virus de l'hépatite B. Le virus de **l'hépatite A** est un **picornavirus** appartenant à une famille de petits virus à ARN (Picornaviridae) apparenté au virus Coxsackie et au poliovirus (chapitre 31). Son spectre d'hôte limité a, pendant de nombreuses années, considérablement ralenti les progrès des études le concernant. Ce virus affecte seulement l'homme et quelques primates supérieurs. Le virus de l'hépatite A se multiplie sur des cellules de foie de singe marmouset en culture ; cette réplication est peu efficace mais permet la production de quantité d'antigène viral suffisante pour leur incorporation dans des vaccins étudiés en phase clinique.

Le virus de l'hépatite A est un **virus à brin d'ARN positif** car son génome à ARN peut être directement traduit en protéine comme l'est un ARN messager. La multiplication du virus de l'hépatite A n'est pas bien connue, mais il semble qu'elle implique une stratégie identique à celle utilisée par les autres picornavirus. La multiplication du virus de l'hépatite A se déroule dans le cytoplasme et passe par l'intermédiaire d'ARN double brin.

Les données acquises par le séquençage moléculaire de l'ARN génomique du virus de **l'hépatite** C suggèrent qu'il est apparenté au genre flavivirus, un genre important d'agents possédant des génomes à simple brin d'ARN de polarité positive. Les membres de ce genre sont bien connus pour être des **arbovirus**. L'un des flavivirus les mieux connus, le virus de la **fièvre jaune** entraîne aussi des hépatites.

Le virus de **l'hépatite D** présente une stratégie de multiplication remarquable au moins en ce qui concerne les virus humains. C'est un **petit virus à ARN défectif qui ne peut se multiplier qu'en présence du virus de l'hépatite B**.

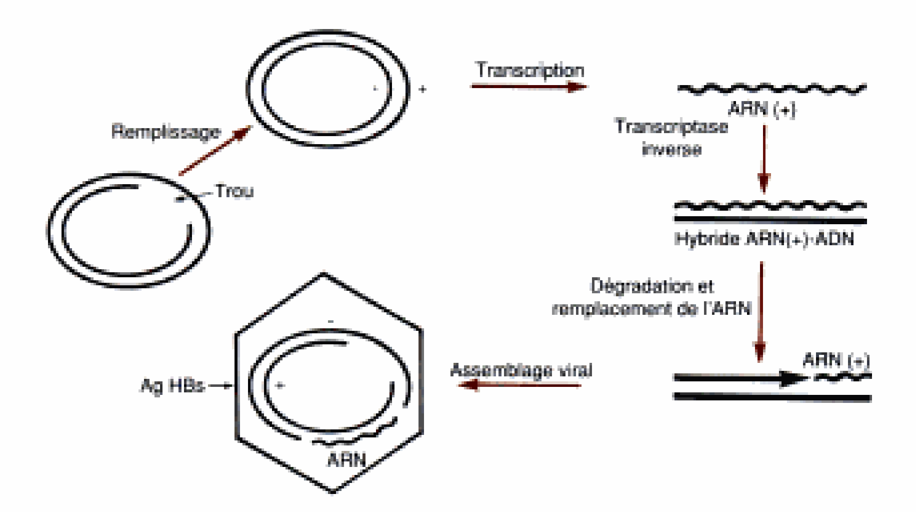


Figure 41.3. Mécanisme supposé de la réplication du virus de l'hépatite B.

aboutit à la synthèse d'ADN viral. L'antigène HBc peut-être détecté dans le noyau et l'antigène HBs, dans le cytoplasme des cellules. Les virions infectieux sont libérés dans le circulation sanguine. Des études portant sur la multiplication du virus de l'hépatite B sont limitées au tissu hépatique infecté car le virus ne se multiplie pas en culture cellulaire. Le tropisme restreint de ces virus est dû à l'existence de sites récepteurs spécifiques de l'antigène HBs dans le foie et peut-être dans quelques autres tissus.

Le mode de réplication du virus de l'hépatite B est unique parmi les virus à ADN (figure 41.3). C'est le seul virus humain à ADN connu qui se multiplie au travers d'un intermédiaire à ARN. Les étapes de réplication sont les suivantes :

DNA partiellement double brin DNA double brin RNA simple brin DNA simple brin DNA partiellement double brin.

Le virion contient une molécule d'ADN simple brin et une petite partie de brin complémentaire. La **première étape** de la multiplication consiste en la **complémentation de la molécule d'ADN** à partir du petit brin complémentaire incomplet (étape 1). Ceci est effectué par la polymérase contenue dans le virion. La molécule complétée sert à son tour de matrice pour la synthèse d'un brin **d'ARN total de polarité positive** (étape 2). La polymérase virale qui possède aussi une activité de **transcriptase inverse**, synthétise une copie **ADN négative complémentaire** de l'ARN (étape 3). Le brin d'ARN peut alors être dégradé et l'ADN est utilisé pour la synthèse d'un **brin complémentaire partiel** (étape 4).

Les raisons de l'utilisation d'une telle stratégie de multiplication ne sont pas connues. Elles peuvent néanmoins être reliées au fait que durant l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B, le génome viral s'intègre dans les chromosomes des hépatocytes. Les échantillons de foie prélevés sur des patients, ou des animaux expérimentalement infectés présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B et spécialement ceux qui ont développé une transformation cancéreuse, contiennent une ou plusieurs copies de l'ADN viral intégré, de façon apparemment aléatoire dans l'ADN cellulaire.

Paradigme : le tropisme viral

Les virus des hépatites sont d'excellents exemples de convergence évolutive parmi les agents pathogènes. En dépit des différences majeures dans leur structure et leur biologie, les cinq virus d'hépatite connus présentent une remarquable spécificité. Quelle que soit la voie d'entrée dans l'organisme de ces virus, leur cible est uniquement constituée par les cellules hépatiques. Les virus des hépatites sont donc dépendants de ces cellules pour leur multiplication. En effet, il ne semble pas que d'autres types cellulaires puissent supporter

leur multiplication en dépit de dizaines d'années d'efforts de recherche dans ce domaine.

Les virus des hépatites ne se multiplient que dans le foie des primates: l'homme, le chimpanzé et dans certains cas le marmouset. Cependant, *in vitro*, les lignées cellulaires établies à partir de biopsies de foies de primates ne permettent qu'exceptionnellement la multiplication de ces virus.

Il y a d'autres exemples de tropisme spécifique de virus, par exemple, parmi les virus à l'origine d'encéphalites, de gastro-entérites ou d'affections respiratoires. Dans certains cas, ces virus peuvent aussi se multiplier ailleurs dans l'organisme, mais leur pouvoir pathogène est limité à certains organes.

Dans certains cas, le tropisme est déterminé par la voie d'entrée. Les virus qui pénètrent au travers des effractions cutanées, qui sont inhalés ou qui sont ingérés entraînent des infections en fonction de la voie d'entrée. Le tropisme peut aussi être conditionné par la distribution des récepteurs spécifiques de virus. Ainsi, le VIH n'infecte que les cellules CD4 positives ; l'EBV, les cellules CR2-positives. Le tropisme peut aussi être déterminé par la machinerie cellulaire. Le virus peut ainsi être capable d'infecter une cellule mais ne pas pourvoir terminer son cycle de réplication. Les neurones, par exemple, ne se divisent pas et n'ont pas besoin d'entretenir un pool de nucléotides nécessaires à la réplication virale. Dans d'autres cellules, ce sont des facteurs nécessaires à l'activation de la transcription qui manquent. Certains types de limitation de tropisme peuvent parfois être contournés à l'aide d'agents co-infectieux. Par exemple, les virus associés aux adénovirus ne se multiplient que dans les cellules qui sont co-infectés par des adénovirus ou des virus herpès simplex. Le virus de l'hépatite D ne se multiplie qu'en présence du virus de l'hépatite B.

On ne sait pas encore aujourd'hui ce qui détermine le tropisme des virus des hépatites. Cette compréhension débouchera sur d'énormes développements en matière de contrôle et de prévention des infections virales.

PATHOGÉNIE

La multiplication du virus de l'hépatite B dans le foie aboutit à la destruction des hépatocytes et à la libération de virus dans la circulation sanguine. La destruction cellulaire n'est pas due aux propriétés cytopathiques intrinsèques du virus, mais elle est causée par **l'activation du phénomène immunitaire cytotoxique**. Le virus de l'hépatite B se réplique de façon prolifique mais inefficace. Des quantités énormes de particules virales peuvent être détectées dans les sérums, mais seulement une petite fraction de ces particules sont complètes. Les autres ne sont que des agrégats de protéines d'enveloppe HBs (figure 41.2).

En plus du processus de réplication productive qui caractérise l'infection aiguë, le virus de l'hépatite B peut aussi entraîner une **infection chronique du foie** qui persistera toute la vie. Dans environ 10% des cas, le virus ou l'antigène seul est retrouvé dans la circulation sanguine pendant plus de six mois après la phase aiguë. Certaines infections chroniques peuvent guérir spontanément après une période de quelques années. Les infections par le virus de l'hépatite B récidivantes ont été documentées chez des patients recevant des traitements immunosuppresseurs, indiquant que même lorsque les signes cliniques ont disparu, le réservoir du virus persiste. Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B débouchent très souvent sur une **hépatite persistante**, avec une inflammation légère périportale. Dans les autres cas, elle aboutit à une **hépatite chronique active** présentant une inflammation importante et une nécrose. L'hépatite chronique active aboutit à un stade de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. A Taiwan, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire primaire est environ 200 fois plus élevé chez les porteurs de l'antigène HBs que chez les individus non porteurs. On ne sait pas si le virus de l'hépatite B est directement à l'origine du cancer, si le processus inflammatoire ou l'infection chronique aboutit à des changements cancéreux, ou si d'autres causes prédisposantes sont impliquées.

Il est cependant intéressant de noter que chez les patients qui développent un carcinome hépatocellulaire, le génome viral est retrouvé intégré au génome de la cellule hôte.

LES AUTRES HÉPATITES

Hépatite A

L'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par des déjections est la source majeure d'infection par l'hépatite A. Par analogie avec les autres picornavirus, on pense que le virus traverse la barrière intestinale et atteint le foie directement au travers de la circulation portale. Le foie est le seul site connu de réplication et de libération des particules virales du virus de l'hépatite A dans la circulation sanguine et aussi dans la bile. Ceci explique pourquoi les déjections sont aussi infectieuses. Une phase virémique brève apparaît durant la période d'incubation et pourrait expliquer les quelques cas documentés de transmission de l'hépatite A à travers le sang.

Les facteurs socio-économiques conditionnent la probabilité de l'infection à l'hépatite A et l'âge de cette infection. Dans les pays présentant des conditions sanitaires rudimentaires, la presque totalité de la population est infectée avant l'âge de 10 ans. Dans les pays développés, les infections précoces ne sont retrouvées que dans les segments les plus pauvres de la population. La contamination fécale de l'environnement ainsi que certaines pratiques sexuelles comme la fellation et la sodomie augmente le risque d'hépatites A.

Le virus de l'hépatite A est plus cytopathique que celui de l'hépatite B. Cependant, l'atteinte hépatique en phase aiguë causée par l'hépatite A est habituellement plus limitée que celle observée dans le cas d'hépatite B. Cette différence résulte sans doute de la destruction plus importante d'origine immunitaire observé dans le cas d'hépatite B.

Hépatite C

Dans les pays développés, la plupart des cas d'hépatites non A-non B sont transmises par des transfusions de sang ; la plupart d'entre eux sont associés à une infection aiguë par le virus de l'hépatite C. Jusqu' en 1990, environ 5% des individus qui recevaient des transfusions sanguines étaient atteints d'une hépatite C; à cette époque, les tests de dépistage d'anticorps devinrent disponibles dans le commerce et tous les donneurs de sang aux États-Unis furent soumis à ces tests. Entre 1/3 et 2/3 des patients qui avaient reçu des transfusions de sang avant 1990 ont développé des hépatites chroniques et des virémies.

Hépatite D

L'épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite D change rapidement. Identifiée pour la première fois dans le sud de l'Europe au début des années 1970, cette infection fut associée avec des épidémies particulièrement sévères d'hépatites B. Sa **prévalence augmente** en Europe du Nord et en Amérique du Nord. Aujourd'hui, 20 à 30% des usagers de drogues intraveineuses qui sont antigène HBs positifs sont aussi infectés par ce virus. Il est donc possible que Monsieur P. acquiert à la fois le virus des hépatites B et D en partageant les aiguilles avec d'autres usagers de drogues eux-mêmes infectés.

Comme nous l'avons déjà décrit, le virus de l'hépatite D ne se multiplie dans les cellules hépatiques que si le virus de l'hépatite B s'y réplique lui-même de façon active. La **co-infection du foie** avec les virus des hépatites B et D aboutit à des infections aiguës ou chroniques **plus graves** que celles observées lors d'une contamination par le seul virus de l'hépatite B. Aucune donnée n'indique si la co-infection avec le virus de l'hépatite D aboutit à un risque plus élevé de développement de carcinome hépatocellulaire.

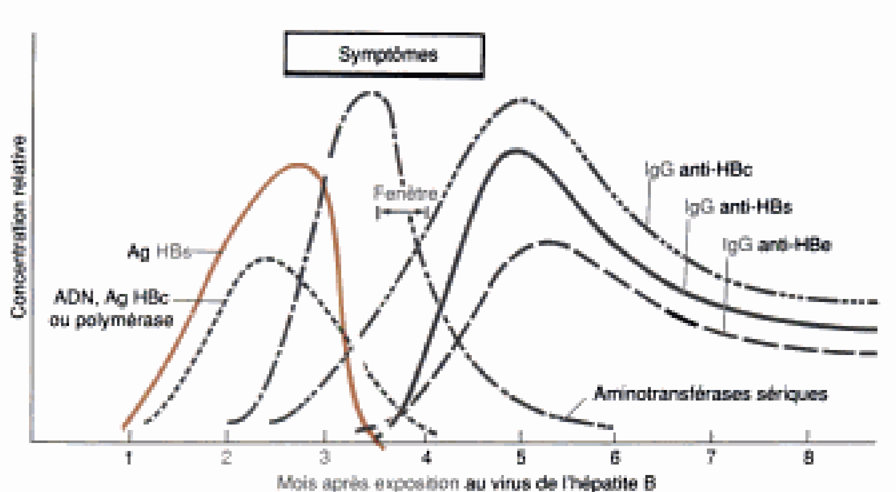


Figure 41.5. Evolution de l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B. Noter la « fenêtre » de temps pendant laquelle l'Ag HBs n'est plus retrouvé et les IgG anti VHB ne sont pas encore détectables.

Tableau 41.4. Interprétation des marqueurs sérologiques de l'hépatite B

Ag HBs	AgHBe	Ac anti-HBc	Ac anti-HBe	Ac anti-HBs	Interprétation
Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pas de signe d'infection récente ou ancienne
Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Période d'incubation
Pos	Pos	Pos	Neg	Neg	Phase précoce de l'infection aiguë ou infection chronique présentant une infectiosité forte
Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	Phase tardive de l'infection aiguë ou infection chronique présentant une infectiosité faible

Le virus de l'hépatite A est libéré dans les selles à la fin de la période d'incubation de l'infection et persiste brièvement après l'apparition des symptômes (figure 41.4). Il n'existe pas cependant de test efficace pour la détection du virus de l'hépatite A dans les selles ou le sang. C'est pourquoi le laboratoire s'appuie sur la détection des anticorps de type IgM et IgG spécifiques de ce virus. Ces anticorps sont présents dès le début des symptômes.

L'infection par le virus de l'hépatite C ne peut être distingué cliniquement de l'infection par les virus de type A ou B. Classiquement, le patient présente les symptômes et la jaunisse habituelle durant une période de 2 à 3 semaines, mais dans 30 à 60% des cas, on observe une infection chronique légère. Cette infection chronique présente une période d'exacerbation correspondant aux fluctuations des niveaux d'aminotransférases sériques. Le virus de l'hépatite C se retrouve dans la circulation sanguine en faible taux pendant la phase aiguë et la phase chronique. Les patients infectés chroniquement sont non seulement susceptibles de transmettre la maladie mais peuvent aussi être atteints d'une destruction hépatocellulaire progressive qui pourra évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire dans quelques dizaines d'années.

L'infection aiguë par le virus de l'hépatite D peut-être diagnostiquée par la présence d'antigènes Δ dans le foie et d'antigène de l'hépatite B dans la circulation sanguine, de même que par l'émergence d'anticorps dirigés contre l'antigène Δ (figure 41.7). Chez les individus présentant des infections chroniques mixtes avec les virus des hépatites B et D de forts taux d'anticorps d'IgM et d'IgG dirigés contre l'agent Δ persistent.

COMMENT PRÉVENIR LES HÉPATITES ?

Bien que l'interféron α entraîne quelques effets sur l'évolution des hépatites chroniques, il n'y a pas de traitement clairement efficace envers les hépatites

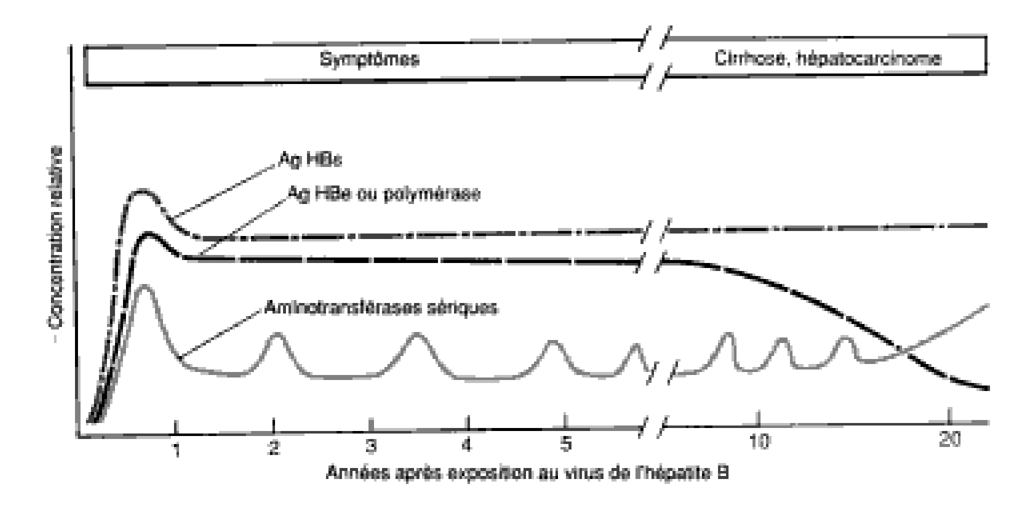


Figure 41.6. Evolution de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Après des années d'évolution ondulante des symptômes et des taux d'aminotransférases, le nombre de particules de Dane, reflété par le taux d'Ag HBe ou de polymérase circulant, peut baisser voire disparaître mais une cirrhose puis un hépatome peuvent se développer.

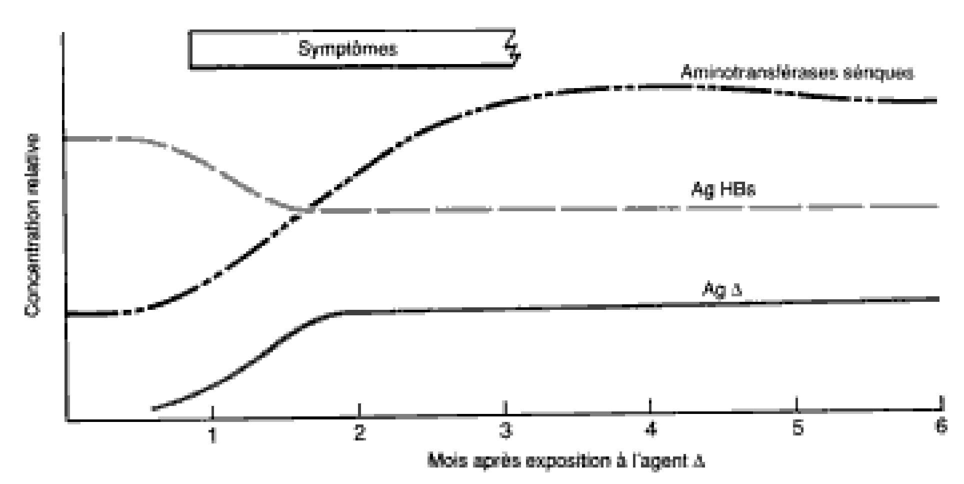


Figure 41.7. Evolution de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B exacerbée par la coinfection avec le virus de l'hépatite D (ou agent Δ). Les aminotransférases peuvent s'élever et l'histologie du foie peut montrer le passage d'un état d'infection chronique persistante à celui d'une hépatite chronique active.

virales aiguës. (Note de Traducteur : pour l'hépatite C chronique, le traitement actuel repose sur l'Interféron α avec un succès limité; des essais en cours rajoutent la Ribavirine. Pour l'hépatite B chronique, c'est aussi l'Interféron α, avec des essais en cours sur la Lamivudine). Cependant, les mesures préventives sont d'une importance indiscutable. Un vaccin expérimental contre l'hépatite A a été développé à partir de virus cultivés sur cellules de marmouset. (Note de traducteur : ce vaccin est maintenant utilisé largement chez les voyageurs). La meilleure prévention reste l'amélioration des conditions sanitaires et le traitement des égouts. Les personnes exposées peuvent être traitées avec des **immunoglobulines sériques**. On sait depuis longtemps que l'administration la plus précoce possible d'immunoglobulines, soit prévient soit réduit la gravité de ces infections. Les immunoglobulines sont aussi recommandées pour l'immunisation passive de personnes à risque d'hépatite B, par exemple, les usagers de drogues intraveineuses comme Monsieur P. et les contacts sexuels comme son amie.

Un vaccin efficace fut produit pendant très longtemps à partir d'un antigène de surface de l'hépatite B purifié à partir de pool, de sérum d'individus chroniquement infectés. Une nouvelle forme de vaccin contre l'hépatite B

3. Qu'est ce qui différencie les hépatites A et B au niveau de la destruction tissulaire ?
4. Présentez les problèmes de diagnostic différentiel des hépatites virales.
5. Quelle caractéristiques différencient les virus des hépatites C et D ?
6. Quelles sont les mesures de prophylaxie disponibles pour les hépatites virales ?

LECTURES CONSEILLÉES

Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, eds. Proceedings of the 1990 international symposium on viral hepatitis and liver disease: contemporary issues and future prospects. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.

Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Antiviral therapy of viral hepatitis. In: Galasso GJ, Whitley RJ, Meigan TC, eds. Antiviral agents and viral diseases of man. New York: Raven Press Limited, 1990:415-459.

Samuel D., Feray, C.Diagnostic et prise en charges des hépatites chroniques. Lettre de l'infectiologue. Tome XII-N°1-janvier 1997. pages 12 à 17.

Zuckerman AJ, ed. Viral hepatitis and liver disease. New York: Alan R. Liss, Inc., 1988.

Les poxvirus

42

Richard W. Moyer

Les poxvirus servent à illustrer deux points importants. En premier lieu, la variole est la seule maladie infectieuse ayant été éradiquée de la terre par l'homme. Elle est ainsi un exemple de ce qui peut être atteint, par les efforts conjugués de l'humanité tout entière. En deuxième lieu, l'éradication de la variole ne conférerait à l'étude de ces virus qu'un intérêt mineur si ce n'était l'émergence aujourd'hui de virus apparentés utilisés pour la construction de vaccins viraux recombinants et vivants. Ces derniers offrent maintenant un espoir de protection contre de très nombreuses autres maladies.

CAS CLINIQUE

Pour illustrer un cas de variole, nous devons remonter avant 1977 (l'année du dernier cas recensé), dans un pays en voie de développement où la maladie était endémique. Un jeune homme de 21 ans, A., vivant dans une petite ville de Somalie, se sentit très mal un matin. Il présentait une forte fièvre, des courbatures et d'importants maux de tête. Il avala un petit déjeuner léger mais le vomit peu de temps après. Il se demanda si son état avait un lien avec sa visite, environ 10 jours auparavant, à son cousin sérieusement malade et qui mourut peu de temps après. Son état empira rapidement; sa gorge devint douloureuse et il présenta une éruption cutanée avec de légères lésions surélevées. Ses parents reconnurent les trop connus symptômes de la variole et inquiets l'emmenèrent à l'hôpital local.

Ils furent impressionnés par l'état des patients avec lesquels A. allait faire chambre commune. Certains étaient couverts de pustules («pocks» en anglais), d'où suintait un liquide et d'où émanait une odeur nauséabonde. Beaucoup d'entre eux avaient les narines et les lèvres collées par les écoulements. Le pus, qui s'échappait des vésicules éclatées, imprégnait les draps et formait des croûtes jaunâtres sur leur peau. Cette dernière restait collée aux doigts du personnel médical qui leur prenait le pouls. Très peu d'entre eux pouvaient parler. Leur langue était tuméfiée et déformée, et beaucoup avaient des difficultés respiratoires. La déglutition était si pénible et douloureuse que de nombreux patients refusaient de s'alimenter et même de boire se condamnant ainsi à mourir de soif. Des gémissements et des lamentations emplissaient la pièce. Certains patients gisaient là inanimés, ne chassant plus les mouches qui se posaient sur leurs paupières et grouillaient sur leurs lésions cutanées. A. connaissait le sort qui lui était réservé. Il y avait une probabilité importante qu'il rejoigne son cousin dans la mort.

HISTOIRE ET ÉRADICATION DE LA VARIOLE

La variole est une maladie très ancienne de l'humanité. De profondes modifications sociales et économiques sont dues à cette maladie qui s'est diffusée dans le monde entier. Il y a deux siècles, cette maladie était endémique dans certaines parties d'Europe et d'Amérique du nord. Tout le monde était exposé et seuls ceux qui avait contracté la maladie et avaient survécu pouvaient espérer

Tableau 42.1 Facteurs impliqués dans l'éradication de la variole

1. La maladie est grave et vaut la peine d'être éradiquée.
2. La variole est une maladie humaine stricte sans réservoir connu. L'issue d'un individu atteint était soit la mort soit la guérison définitive. Les infections subcliniques ou persistantes étaient inconnues. Les individus guéris étaient protégés toute leur vie.
3. Un diagnostic précis est relativement facile, même par du personnel partiellement entraîné; les caractéristiques cliniques étaient évidentes et faciles à reconnaître. Les cicatrices sur les sujets infectés laissaient une trace du passage de la maladie.
4. La maladie se diffusait plutôt lentement. Deux à trois semaines séparaient 2 générations de cas.
5. Les souches du virus de la variole ne sont pas distinguables antigéniquement. Il y avait un seul sérotype de distribution mondiale.
6. Le virus est relativement résistant aux agents inactivants physiques et chimiques. Cette résistance a permis le développement d'un vaccin lyophilisé, ce qui était essentiel pour son utilisation dans les zones rurales des pays chauds en voie de développement dont les équipements de réfrigération sont souvent déficients. Une plan de vaccination peu couteux peut être entrepris par du personnel médical sans compétence particulière.
7. L'unification des peuples de la terre, d'orientations politiques très variées, a été obtenu pour cet enjeu commun.

Tableau 42.2. Les principaux poxvirus qui atteignent l'homme

Nom	Caractéristiques
Variole	Responsable de la variole chez l'homme
Vaccine	Responsable du cowpox et d'une maladie chez les professionnels exposés de peu d'importance
Virus du nodule des trayeurs (paravaccine)	Responsable de lésions vésiculeuses différentes de celles du cowpox; les lésions ne deviennent pas pustuleuses.
Monkeypox	Responsable d'une zoonose non distinguable de la variole.
Tanapox	Responsable d'épidémies d'une maladie fébrile avec une ou deux lésions du type de la variole; peut-être relié au monkeypox.
Virus du molluscum contagiosum	Responsable d'une maladie proliférative de la peau très particulière, principalement chez les enfants.
Virus de la dermatose pustulaire contagieuse-(ORF)	Responsable d'une maladie des moutons qui peut engendrer quelques rares cas chez les professionnels exposés, se limitant habituellement à une simple lésion sur un doigt.

visualisées en microscopie électronique, on distingue une structure centrale concave, la nucléocapside, et deux structures ovales en position latérale, les corps latéraux, dont la fonction est inconnue.

L'ADN de ces virus présente une caractéristique: les deux brins génomiques sont reliés à leur extrémité pour former des **structures télomériques**, comme celles trouvées à l'extrémité des chromosomes des cellules eucaryotes. Ceci explique la propriété de reformation rapide de l'ADN génomique après dénaturation.

Ce sont aussi les seuls virus à ADN connus qui se **répliquent et se forment entièrement dans le cytoplasme des cellules infectées.** Les points essentiels de leur stratégie de réplication sont indiqués dans la Figure 42.1. La décapsidation s'effectue en **deux étapes** correspondant à la libération de chacune des deux membranes. Après l'entrée du virus dans une cellule sensible, une **décapsidation initiale** par des enzymes de l'hôte libère une capside transcriptionellement active. Cette capside produit les **ARNm précoces** traduits en protéines qui vont poursuivre la dégradation de la capside. La **décapsidation finale** libère l'ADN qui sert de matrice pour la réplication et l'expression des autres gènes, en particulier des gènes codant pour les protéines de structure. La réplication de l'ADN aboutit à

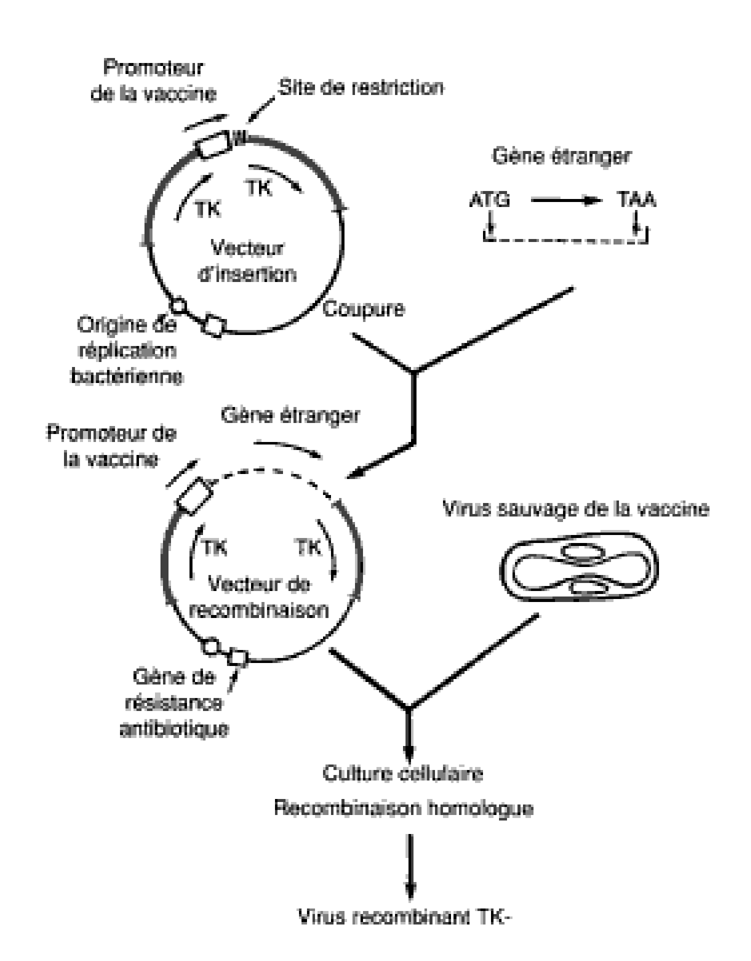


Figure 42.3. Méthode de construction de vaccins basés sur des poxvirus recombinants exprimant des antigènes étrangers. Un fragment d'ADN du poxvirus codant pour un gène non essentiel (par exemple la thymidine kinase ou TK) est cloné dans un plasmide bactérien. Dans la zone codante de ce gène, un signal de régulation de la transcription (un promoteur) est inséré près du site de clonage. L'ADN contenant la région codante du gène étranger est ensuite inséré «en aval» du promoteur. Le remplacement du gène sauvage par le gène composé de 2 segments du gène sauvage interrompus par le gène étranger est ensuite obtenu par co-infection par le virus sauvage et le plasmide de cellules susceptibles. Ce remplacement s'effectue par recombinaison homologue entre les deux bras interrompus du gène et le gène sauvage. Si le gène viral choisi pour l'insertion du gène étranger est la thymidine kinase, le virus recombinant présentera le phénotype thymidine kinase négatif.

Questionnaire d'auto-évaluation

1. La population humaine n'est plus immunisée contre la variole. Quelles conséquences cela peut-il avoir?
2. L'utilisation des vaccins poxvirus recombinants expose-t-elle les populations humaines et animales à d'éventuels dangers?
3. Dans l'hypothèse où des vaccins recombinants basés sur le virus de la vaccine seraient disponibles, préconiseriez-vous de tels vaccins contre les infections opportunistes chez les patients atteints de SIDA?
4. Quels sont les avantages de l'utilisation des vaccins recombinants utilisant les poxvirus dans les pays en voie de développement?
5. Compte tenu des leçons du programme d'éradication de la variole, quelles autres maladies présentent des caractéristiques biologiques qui rendraient plausible le lancement d'un programme d'éradication mondiale?

LECTURES CONSEILLÉES

Buller RML, Palumbo GJ. Poxvirus pathogenesis. Microbiol Rev 1991; 55:80-122.

Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1988:1460 pp.

Fenner F, Wittek R, Dumbell KR. The orthopoxviruses. New York: Academic Press, 1989:432 pp.

Moyer RW, Turner PC, eds. Poxviruses. Current topics in microbiology and immunology. New York: Springer-Verlag, 1990:163, 211 pp.

La lutte contre les infections virales

43

Stephen E. Straus

La clé de la guérison et de la prévention efficace des maladies virales réside dans la spécificité antivirale. Les méthodes utilisées doivent déjouer les capacités du virus à se multiplier et à diffuser sans gêne particulière pour les cellules de l'hôte. Il présente quelques stratégies d'avenir pour la lutte contre les infections virales. Ce chapitre aborde le rôle des immunoglobulines et des interférons en tant que stimulants des réponses immunitaires mais il détaillera surtout les drogues antivirales. **Historiquement, le vaccin représente la voie la plus importante et la plus efficace de contrôle des infections virales ; les vaccins sont détaillés au sein de chaque chapitre spécifique d'infection ainsi que d'une manière générale dans le chapitre 44.**

Durant les 50 dernières années, le développement des drogues actives contre les bactéries et dans une moindre mesure contre les champignons et les parasites animaux, déboucha sur l'idée optimiste que de telles stratégies de développement de thérapeutiques chimiques pouvaient aussi résoudre le problème des infections virales. La question est maintenant de savoir si cette hypothèse a été vérifiée dans les faits.

Les drogues antivirales ont été d'actualité dès les premiers temps de la virologie. Des milliers de composés ont été testés au hasard vis-à-vis de virus de nombreux groupes taxinomiques. De nombreuses substances se révélèrent inhibitrices de la réplication virale, car elles étaient toxiques pour les cellules hôtes. Il devint de plus en plus clair que la croissance virale était étroitement liée au processus cellulaire. De plus, le développement de la virologie animale ne permit d'identifier que quelques points d'attaques spécifiques des virus. A cette époque, la probabilité d'obtenir des agents antiviraux efficaces et sans effets secondaires n'apparaissait que très mince.

Durant la dernière décade, un certain optimisme fut retrouvé. Ceci résultait de la découverte de certaines cibles biochimiques au niveau desquelles la réplication virale pouvait être stoppée, et plus directement de la démonstration claire que certaines drogues pouvaient être efficaces sans effets secondaires, au moins vis-à-vis de certains virus.

Ce chapitre présente différentes stratégies par lesquelles la réplication virale peut être inhibée, et résume certaines applications fructueuses envers certaines maladies virales humaines.

immunoglobulines. Les immunoglobulines humaines récoltées chez des patients guéris de leur zona sont très efficaces pour prévenir des varicelles graves. Une série d'études cliniques a montré que les anti-sérums pouvaient prévenir l'infection de façon efficace seulement s'ils étaient administrés dans les 3 ou 4 premiers jours suivant l'exposition.

D'autres approches basées sur les immunoglobulines pour contrôler les infections virales ont été développées. De façon théorique, des anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs cellulaires à certains virus pourraient inhiber de façon stérique leur attachement. Cependant, la nature des récepteurs de nombreux virus reste inconnue. En ce qui concerne le virus VIH pour lequel le récepteur est connu comme étant l'antigène CD4, une telle approche a été développée. Une phase extra-cellulaire lors de l'infection virale est nécessaire à l'efficacité des anti-sérums. Ainsi, la plupart des infections virales débutent par l'attachement des virus libres à la cellule. Une fois cette infection établie, l'effet des immunoglobulines est limité aux virus qui traversent l'espace extra-cellulaire pour infecter les cellules voisines ou distantes. Les entérovirus en sont de bons exemples (chapitre 31). Les immunoglobulines procurent une thérapeutique efficace contre certaines infections par les entérovirus en particulier les encéphalites qui sont rares mais très graves et qui se développent chez des patients agammaglobulinémiques. A l'opposé, les infections herpétiques, qui se propagent de cellule à cellule ne peuvent pas être améliorées par l'administration d'immunoglobulines spécifiques.

La difficulté d'obtention d'une concentration efficace au niveau des muqueuses constitue une limitation importante de l'usage des immunoglobulines. Les immunoglobulines peuvent être administrées par voie d'aérosol par exemple dans les infections pulmonaires comme les bronchiolites ou les pneumonies associées à l'infection par le virus respiratoire syncytial. Les études expérimentales développées chez le rat coton ont montré que des résultats équivalents pouvaient être obtenus par l'administration de larges quantités d'immunoglobulines par voie parentérale ou de petites quantités délivrées par aérosol. Des essais cliniques récents chez les enfants sont encourageants.

INHIBITION DE LA RÉPLICATION VIRALE

Les drogues antivirales

Pour la plupart des infections virales, il n'est pas possible d'identifier l'exposition de façon assez précoce pour permettre une immunoprophylaxie efficace. Il est ainsi plus facile de traiter les patients avec des substances qui inhibent le virus au niveau d'étapes spécifiques de la réplication virale. La lecture du paragraphe sur la réplication virale du chapitre 30 serait nécessaire à ce niveau.

Chaque étape et chaque réaction biochimique de la réplication virale peut être considérée comme une cible d'attaque. Cependant une inhibition des processus qui dépendent des quantités de métabolites des sources d'énergie ou des enzymes cellulaires présente des risques de déboucher sur une toxicité cellulaire inacceptable. Il est ainsi aisé de comprendre pourquoi la pénicilline virale n'a pas encore été découverte. Néanmoins, certaines étapes de la réplication virale se distinguent suffisamment de celles de la réplication cellulaire pour pouvoir être utilisées comme cible. Elles peuvent donc être inhibées sans avoir un impact important sur la cellule hôte. Certains de ces processus viraux spécifiques incluent la pénétration et la décapsidation virale, la synthèse des enzymes virales nécessaire à la

synthèse des acides nucléiques viraux, la traduction, la modification, ou l'assemblage des protéines virales, et le relargage du virus à partir de la cellule. Les étapes du cycle de réplication virale où des agents efficaces ont pu être identifiés, sont indiquées dans la figure 43.1.

Deux points sont à prendre en considération pour mieux comprendre l'état de développement des drogues antivirales. **Premièrement,** la plupart des composés disponibles ont **un spectre d'activité très étroit.** Peu d'entre eux peuvent inhiber plus d'une classe de virus. **Ceci est dû à la grande diversité des structures virales et des stratégies de réplication.** A l'inverse, on comprendra aisément que les drogues anti-bactériennes ont un large spectre d'activité. Excepté quelques différences dans les enveloppes cellulaires, la plupart des bactéries utilisent le même type de stratégie de réplication, souvent différent de celui des cellules eucaryotes. Ainsi, les bactéries présentent de nombreuses cibles potentielles communes les unes avec les autres.

Deuxièmement, peu de substances permettant d'inhiber **la décapsidation ou la pénétration virale** sont disponibles. On ne dispose pas aujourd'hui de produit capable d'inhiber l'assemblage viral. Actuellement, la plupart des substances antivirales potentiellement utiles inhibent la synthèse des acides nucléiques. La suite de ce chapitre présentera quelques-uns des principaux composés antiviraux qui ont été testés, ou qui sont en cours d'évaluation clinique.

INTERFÉRONS

Les interférons ont été les premières et sont encore parmi les substances antivirales les plus étudiées. Ce sont des protéines issues de l'organisme. Leur découverte par Isaacs et Lindenmann en 1957 provient d'une observation fortuite et brillante, identique en quelque sorte à l'identification par Fleming de la pénicilline. Isaacs étudiait **l'interférence virale,** un phénomène peu connu par

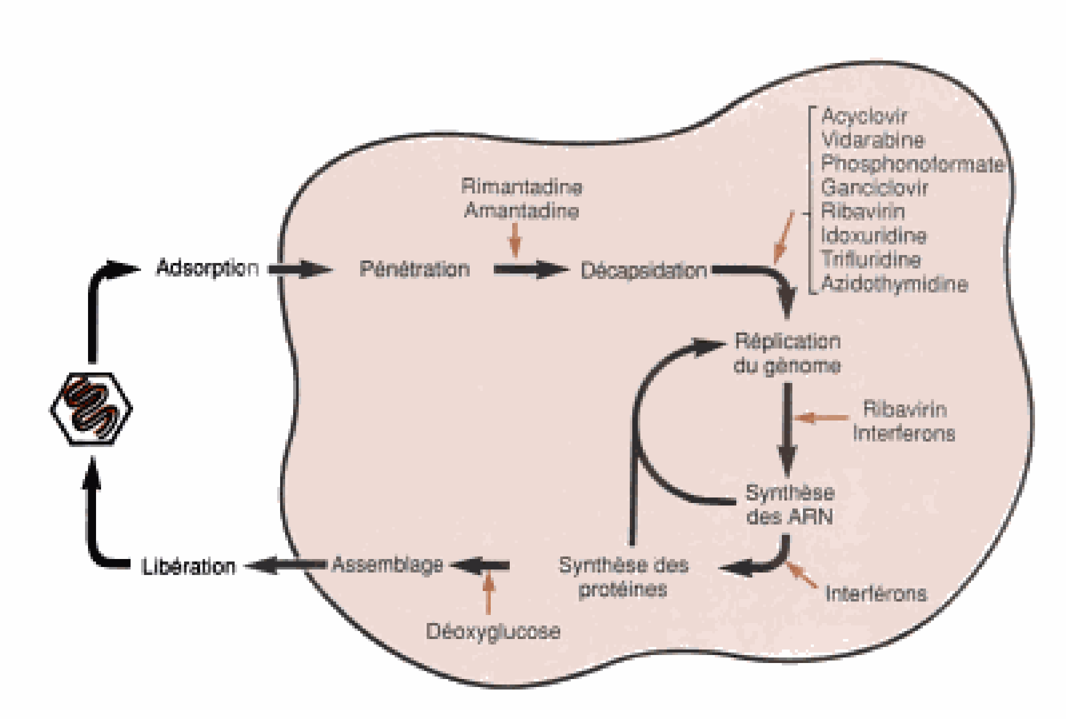


Figure 43.1. Cycle biologique schématique des virus indiquant les étapes de la réplication qui pourraient ête inhibée par différents antiviraux. La zone de couleur rose indique l'espace intracellulaire.

lequel une cellule déjà infectée devenait résistance à une infection secondaire par un autre virus. Cette propriété des cellules infectées par des virus permit, par exemple, la première caractérisation du virus de la rubéole au laboratoire. Bien que ce virus n'entraîne pas lui même d'effet cytopathogène sur les cellules en culture, il les rend réfractaires à une infection secondaire par d'autres virus qui produisent des effets cytopathiques.

En étudiant l'interférence virale, Isaacs et Lindenmann notèrent que cette résistance aux infections virales pouvait être transférée à des cultures non infectées par addition de milieux provenant de cellules infectées. Il fut montré que les facteurs responsables du transfert de cette résistance aux infections virales étaient des protéines qui furent nommées interférons. Deux propriétés des interférons furent rapidement mises en évidence et débouchèrent sur l'espoir qu'au moins un jour une thérapeutique antivirale à large spectre pourrait être disponible. **Premièrement,** les interférons libérés par les cellules en réponse à l'infection par un virus procure une résistance à l'infection par de nombreux autres virus. Ainsi, **les interférons ne sont pas spécifiques d'un virus. Deuxièmement,** ces protéines sont présentes dans des quantités extrêmement faibles, indiquant que **ces molécules sont très efficaces.** Il fut donc conclu que si les interférons pouvaient être purifiés dans des quantités suffisantes, ils pourraient devenir des agents thérapeutiques très efficaces avec un spectre d'activité très large. En tant que substance naturelle, il semblait probable qu'il soit relativement non toxique. On pouvait néanmoins se demander pourquoi de telles quantités n'étaient pas mobilisées spontanément durant les infections .

Aujourd'hui, on sait que ces premières suppositions étaient naïves et seulement partiellement correctes. De grandes quantités d'interférons peuvent aujourd'hui être produites par des méthodes sophistiquées de purification ou par des technologies impliquant l'ADN recombinant. Leurs mécanismes d'application, leurs propriétés biologiques et leurs pouvoirs thérapeutiques ont pu être en définitive bien précisés. Il y a maintenant **trois classes** d'interférons bien définies, incluant environ deux douzaines de protéines différentes (Tableau 43.2). L'activité antivirale varie suivant chaque type et classe d'interférons. En culture cellulaire, les interférons exercent leurs effets antiviraux en induisant la synthèse par la cellule d'un certain nombre d'enzymes qui régule la transcription et la traduction des protéines virales. Chez l'homme et chez l'animal, les effets des traitements par les interférons sont beaucoup plus complexes qu'en culture cellulaire parce que ces composés non seulement inhibent la réplication virale mais aussi modulent les réponses immunitaires de l'hôte à l'infection.

Des essais cliniques ont montré que les interférons, en dépit de leur origine naturelle, présentent des pouvoirs toxiques qui entraînent de la fatigue, de la fièvre, des myalgies et quelquefois une aplasie de la moelle osseuse ainsi que des problèmes neurologiques. En fait, les patients traités par les interférons se plaignaient si fréquemment **de symptômes pseudo-grippaux** qu'il devint raisonnable de penser que la plupart des symptômes constitutionnels de ces infections provenaient de la réponse de l'hôte médiée par les interférons .

Les traitements par les interférons améliorent les varicelles graves ou les infections de type zona chez les patients immuno-déficients, retardent l'infection cytomégalique chez les receveurs de greffes, et préviennent la réactivation de

Tableau 43.2. Les interférons humains

Nom	Produits par	Stimulants typiques
IFNα	Leucocytes	Virus
IFNβ	Fibroblastes	Virus
IFNγ	Lymphocyte T	Antigènes Mitogènes

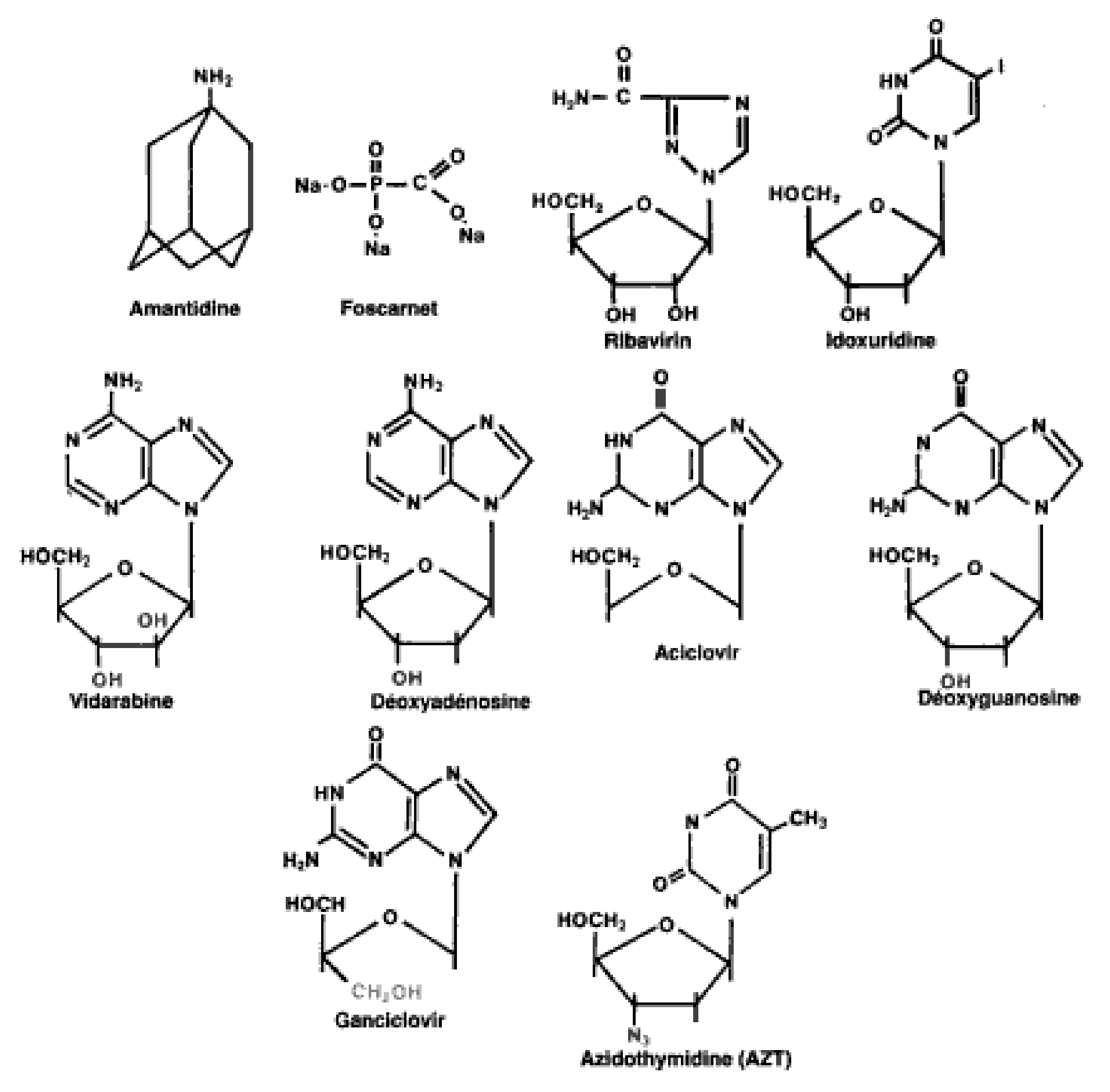


Figure 43.2. Structures des agents chimiothérapeutiques efficaces cliniquement dans la lutte antivirale.

celles nécessaires pour augmenter le pH intra-lysosomal. Ainsi, son mode d'action reste obscur.

L'activité de l'amantadine contre le virus influenza a été pour la première fois rapportée en 1961. Cependant, l'enthousiasme pour son activité clinique fut faible. L'observation fortuite de son activité à contrôler les désordres moteurs entraînés par la Maladie de Parkinson sauva cette molécule de l'oubli. Ceci ne constitue qu'une coïncidence thérapeutique et n'implique pas nécessairement une association entre la Maladie de Parkinson et une infection virale.

Les études contrôlées portant sur des cas expérimentaux et naturels d'infections par le virus influenza A démontrèrent que l'amantadine et la rimantadine exerçaient une activité thérapeutique et prophylactique significative. Ce produit présente son efficacité maximum lorsque l'exposition au virus influenza A peut être prévue, comme par exemple durant les épidémies. Lorsque le traitement est initié avant le contact avec le virus, ces produits préviennent les manifestations cliniques dans plus de 3/4 des cas. Chez les patients recevant le traitement peu de temps après les premiers signes de l'infection par le virus influenza A, la réduction de la sévérité des symptômes est d'environ 50%.

Tableau 43.3. Utilisation des anti-viraux

Antiviraux	Voie d'administration	Indications cliniques	Effets secondaires
Amantadine	Orale	Prévention et traitement des infections par le virus influenza A	Insomnie, confusion
Idoxuridine	Aérosols	Traitement de la pneumonie due au virus respiratoire syncytial	
Vidarabine	Instillations occulaires	Kératoconjonctivite due au virus herpès simplex	
Aciclovir	Intraveineuse	Infection neéonatale due au virus herpès simplex et mettant en jeu le pronostic vital	Vomissement, coma, attaques, inhibition de la moelle osseuse
	Instillations oculaires	Herpès génital primaire, herpès simplex cutanéomuqueux chez les patients immunodéprimés	
	Orale	Traitement et arrêt des herpès génitaux primaires et récurrents, des infections cutanéomuqueuses dues au virus herpès simplex chez les patients immunodéprimés et du zona	Nausée
	Intraveineuse	Infection due au virus herpès simplex mettant en jeu le pronostic vital chez le nouveau né, l'hôte immunodéprimé ou associée à une encéphalite, varicelle ou zona chez les patients immunodéprimés	Insuffisance rénale, attaques, coma
Ganciclovir	Intraveineuse	Traitement et arrêt des des infections par le cytomégalovirus mettant en jeux les facultés visuelles ou le pronostic vital chez les patients atteints du SIDA et chez certains transplantés	Inhibition marquée de la moelle osseuse
Foscarnet	Intraveineuse	Traitement des herpès simplex résistant à l'aciclovir et des infections par le virus de la varicelle et du zona chez les patients immunocompromis, traitement et arret des rétinites à cytomégalovirus chez les patients atteints du SIDA.	Insuffisance rénale, coma
Zidovudine	Orale	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine	Inhibition de la moelle osseuse
Dideoxyinosine	Orale	Traitement des infections par le virus de l'immunodéficience humaine réfractaires à la zidovudine	Neuropathie périphérique, pancréatite

L'amantadine et la rimantadine sont bien tolérées à leur niveau d'utilisation thérapeutique. Environ 3 à 5% des patients traités avec l'amantadine (et beaucoup moins chez ceux traités avec la rimantadine) présentent de légères réactions au niveau de leur système nerveux central, incluant une hyper-excitation, insomnies et difficultés à la concentration. Des travaux récents ont montré que les deux agents thérapeutiques sont tout à fait similaires dans leurs effets thérapeutiques et toxiques, cependant, la rimantadine atteint des pics sanguins plus faibles.

L'amantadine est recommandée pour **la prophylaxie** des individus qui présentent un risque d'infection sévère durant une épidémie d'influenza A. Ceci inclut les personnes âgées et les patients présentant des maladies cardio-pulmonaires chroniques. Il est aussi recommandé que le traitement soit administré chez ces individus dès les premiers signes de grippe. Même si l'on tient compte de la valeur thérapeutique limitée de l'amantadine et de la rimantadine, il faut reconnaître que la communauté médicale a été relativement lente à utiliser ces produits lors d'épisodes grippaux.

RIBAVIRINE

Cet analogue nucléosidique de la purine (l-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) est un agent antiviral présentant **un large spectre** (figure 43.2 et tableau 43.3). Ceci signifie qu'en culture cellulaire, ce composé est capable d'inhiber certains virus à ADN comme les virus herpès simplex et de nombreux virus à ARN comme par exemple les virus influenza A et B, le virus respiratoire syncytial, le virus parainfluenza, le virus de la rougeole et certains arenavirus. Le mécanisme d'action de ce produit est controversé. En tant qu'analogue de la guanosine, sa forme phosphorylée pourrait inhiber la synthèse de la guanosine-5'-monophosphate, dont dépend la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Dans un cadre plus limité, il a été montré que la ribavirine diminuait **le coiffage** des ARN viraux messagers (l'addition de guanine méthylée à l'extrémité 5' des molécules d'ARN).

La ribavirine est maintenant disponible dans de nombreux pays développés pour le traitement par voie orale des infections virales humaines en dépit de l'absence de données recommandant son usage. Des comptes rendus anecdotiques suggèrent, par exemple, que la ribavirine pourrait être efficace pour les traitements par voie orale des infections par le virus influenza A et le virus influenza B. Cependant, des études contrôlées ont montré une toxicité hématologique et une efficacité non claire.

Une nouvelle technique d'administration du produit élimine les problèmes de toxicité systémique et augmente son activité antivirale. Elle consiste en la délivrance du composé directement et en concentration élevée au niveau des sites critiques de l'infection par le virus de l'influenza c'est à dire, le poumon. Des études ont montré que l'inhalation d'aérosols de ribavirine limitait significativement la gravité et la durée de l'infection par les virus influenza A et B. L'efficacité de ces systèmes d'administration a été démontrée dans les infections avec le virus respiratoire syncytial, associées à une bronchiolite et à une pneumonie grave chez l'enfant.

Un autre propriété intéressante de la ribavirine consiste en son activité antivirale contre les arenavirus hautement virulents associés aux syndromes fièvres hémorragiques. Chez les singes, infectés par ces agents, l'administration intraveineuse et orale de la ribavirine a prouvé son efficacité. Plus récemment, un essai sur le terrain en Afrique de l'Ouest a montré que l'administration orale de ribavirine entraînait une réduction du taux de mortalité chez les patients atteints de la fièvre de Lassa.

IDOXURIDINE

A la fin des années 50, de très nombreux analogues nucléosidiques furent synthétisés et testés pour leur utilisation dans le traitement des cancers. Certains sous-produits de ce programme de recherche étaient des nouveaux composés et furent aussi testés pour leur activité antivirale. L'idoxuridine (5-iodo-2'-déoxyuridine), un de ces agents, montra une activité *in vitro* dirigée contre le virus herpes simplex à des concentrations non toxiques (figure 43.2 et tableau 43.3). Il fut montré au début des années 60, que l'administration locale de ce composé accélérait la résolution de **l'herpès de la cornée.** Ainsi, l'idoxuridine devint le premier antiviral largement utilisé. La tentation fut grande d'élargir ces indications aux autres infections herpétiques.

Il devint vite évident que les essais occasionnels et non contrôlés pouvaient déboucher sur des conclusions trop optimistes. Par exemple, les premiers essais utilisant l'idoxuridine pour traiter les infections présentant un pronostic vital, telle que l'encéphalite à virus herpes simplex débouchait sur des conclusions optimistes. Néanmoins, dans les essais contrôlés, il fut montré que les patients traités avec le produit ne présentaient aucune amélioration par rapport au placebo, mais pouvaient parfois présenter une aggravation. L'idoxuridine est en fait trop toxique pour pouvoir être utilisée par voie systémique. Cette étude démontre la nécessité d'essais contrôlés incluant des placebos pour l'évaluation des drogues antivirales.

Des études anciennes montrèrent aussi que l'efficacité de l'idoxuridine administrée localement pour le traitement des herpès cutanés était limitée par sa capacité à pénétrer la peau. La dissolution de l'idoxuridine dans un produit tel que le dimethyl sulfoxide permettait une meilleure pénétration cutanée et améliorait son activité dans les modèles animaux. Cependant, dans les études humaines, l'efficacité de ce produit s'avérait toujours trop faible pour entraîner une amélioration.

VIDARABINE

L'adénine arabinoside (vidarabine, ara-A, 9-βD- arabinofuranosyladénine) est moins active contre les virus herpès que l'idoxuridine *in vitro* (figure 43.2 et tableau 43.3). Cependant, ce produit est beaucoup **moins cytotoxique** que

l'idoxuridine et présente un bien meilleur **ratio thérapeutique.** Ceci signifie que le ratio entre la concentration toxique du produit et la concentration inhibitrice de la réplication virale est très supérieur à 1. En ce qui concerne l'idoxuridine, ce ratio est d'environ 2. Pour la vidarabine, le ratio est d'environ 40. Ainsi, des doses efficaces de vidarabine peuvent être données par voie systémique avec une toxicité limitée.

Des essais cliniques bien conçus et contrôlés ont montré que l'administration locale de vidarabine n'est pas assez efficace pour améliorer les infections orales ou génitales par le virus herpes chez les individus autres que les individus normaux. Cependant, l'administration intraveineuse de vidarabine a montré son efficacité pour réduire la mortalité dans les cas d'encéphalites à virus herpès simplex et dans les cas d'infections néonatales par ce même virus. Elle entraîne aussi une réduction de la gravité des varicelles et des zonas chez les enfants et les adultes immunodéficients. Ces observations montrent que les infections virales humaines graves sont sensibles à des interventions thérapeutiques spécifiques. Le pessimisme concernant le développement de drogues antivirales commença à diminuer.

ACICLOVIR

L'aciclovir (Acycloguanosine, 9-[2-hydroxyéthoxyméthyl] guanine) a supplanté la Vidarabine pour le traitement des infections humaines herpétiques (Fig. 43.2 et Tab. 43.3). C'est le premier agent utilisé en clinique qui résulte d'une recherche de composés antiviraux rationnelle. Cette stratégie est maintenant de plus en plus exploitée. Lorsque l'activité d'un composé est mise en évidence, ce composé peut être ensuite modifié et ses dérivés testés pour une augmentation de leur activité et de leurs propriétés pharmacologiques comme leur stabilité, leur solubilité ou leur absorption gastro-intestinale.

Le mécanisme d'action de l'Aciclovir a été bien étudié. Comme l'Idoxuridine et la Vidarabine, l'Aciclovir est **un inhibiteur de l'ADN polymérase.** Le ratio thérapeutique de l'Aciclovir dépasse, environ d'un facteur 1000, ceux des produits plus anciens. La raison tient à ce que l'Aciclovir doit être phosphorylé *in vitro* par la **Thymidine kinase** pour inhiber l'ADN polymérase (Fig. 43.3). Or le virus herpès simplex produit une Thymidine kinase qui présente la propriété de phosphoryler l'Aciclovir d'une façon beaucoup plus efficace que ne le fait la kinase cellulaire. Cet Aciclovir monophosphate est ensuite phosphorylé par des enzymes cellulaires pour produire l'**Aciclovir triphosphate.** L'inhibition de l'ADN polymérase de certains herpès virus se fait par incorporation de ce produit dans les chaînes d'ADN naissantes, bloquant ainsi la réplication. L'ADN polymérase virale est incapable de poursuivre l'élongation après l'incorporation de l'Aciclovir. En effet, il manque à ce produit le résidu carboné à partir duquel s'effectue les liens phosphodiester entre les nucléosides.

Les virus herpès simplex de type I et II sont effectivement inhibés par les concentrations submicromolaires d'Aciclovir (Tab. 43.4). Le virus Epstein-Barr et le virus de la varicelle-zona sont moins sensibles à l'Aciclovir. Le cytomégalovirus n'est pas beaucoup inhibé par l'Aciclovir. Pourquoi ? Les

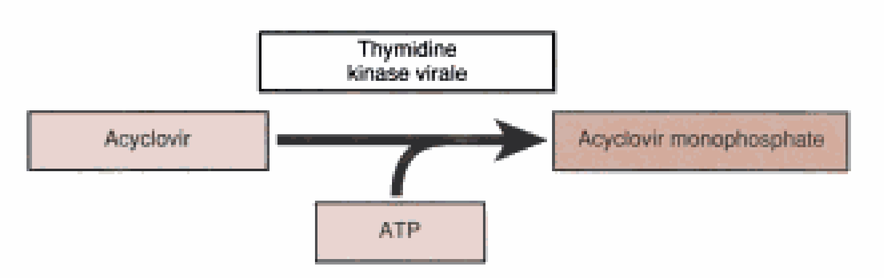


Figure 43.3 Phosphorylation de l'aciclovir par la thymidine kinase

Tableau 43.4. Aciclovir: doses inhibitrices 50 de la réplication des virus herpès en culture cellulaire

Virus	µg/ml
Herpès simplex 1	0,1
Herpès simplex 2	0,3
Virus de la varicelle et du zona	3
Virus Epstein Barr	3
Cytomégalovirus	>40

différences de sensibilité des herpès virus à l'Aciclovir n'ont pas encore été entièrement expliquées. Les polymérases de chaque virus diffèrent par leur capacité à substituer l'Aciclovir triphosphate au substrat naturel qu'est la guanosine triphosphate. Le cytomégalovirus ne code pas pour sa propre Thymidine kinase et ainsi les concentrations inhibitrices d'Aciclovir triphosphate ne peuvent être générées dans les cellules infectées par ce virus.

Les réponses cliniques des patients à la thérapeutique par l'Aciclovir montrent un étroit parallélisme avec ces résultats *in vitro*. Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients présentant des infections par le virus herpès simplex. Une amélioration clinique peut aussi être observée chez les patients atteints par le virus de la varicelle et du zona. L'efficacité de l'Aciclovir dans les infections par le cytomégalovirus n'a pas pu être mise en évidence de façon reproductible.

Les résultats les plus spectaculaires obtenus avec l'Aciclovir proviennent du traitement des infections cutanéo-muqueuses prolongées et graves dues au virus herpès simplex. Ceci inclut les infections primaires des patients normaux et toutes les infections chez les individus immuno-déprimés. L'administration d'Aciclovir par voie locale, orale ou intraveineuse accélère la disparition du virus et la résolution des symptômes et raccourcit le temps de cicatrisation des lésions (Fig. 43.4). L'administration locale d'Aciclovir n'a pas d'effet sur les infections herpétiques chez les patients normaux. Il n'est pas non plus nécessaire d'appliquer une administration intraveineuse. L'administration rapide d'Aciclovir par voie orale suffit à réduire la sévérité de ces formes légères d'infections herpétiques.

L'Aciclovir ne permet pas la prévention ou l'arrêt de la latence des herpès virus. En d'autres mots, que le traitement à l'Aciclovir soit instauré rapidement ou non n'a pas d'effet sur la probabilité de récurrence de l'infection. Néanmoins, des traitements au long terme par l'Aciclovir administré par voie orale suppriment la plupart des récurrences herpétiques (Fig. 43.5). L'effet suppressif du produit est cependant limité à la période d'administration. Même après de nombreuses années de traitement en continu, les récurrences peuvent se développer rapidement après l'arrêt du traitement. Or l'Aciclovir, comme la plupart des médicaments, n'est pas dénué d'effets toxiques après administration à long terme. L'administration à long terme de ce produit est donc souvent la source d'un dilemme pour les médecins traitants. Un autre point est à prendre en considération : le virus peut développer des résistances à ce produit. Si l'on considère l'aspect non progressif de la maladie, il est important de limiter l'administration à long terme d'Aciclovir chez les jeunes patients.

GANCICLOVIR

Le problème principal de l'Aciclovir est son manque d'activité contre le cytomégalovirus. En effet, le cytomégalovirus est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints du Sida et chez les transplantés. Or les produits mentionnés ci-dessus ne procurent pas d'amélioration de la maladie causées par le cytomégalovirus.

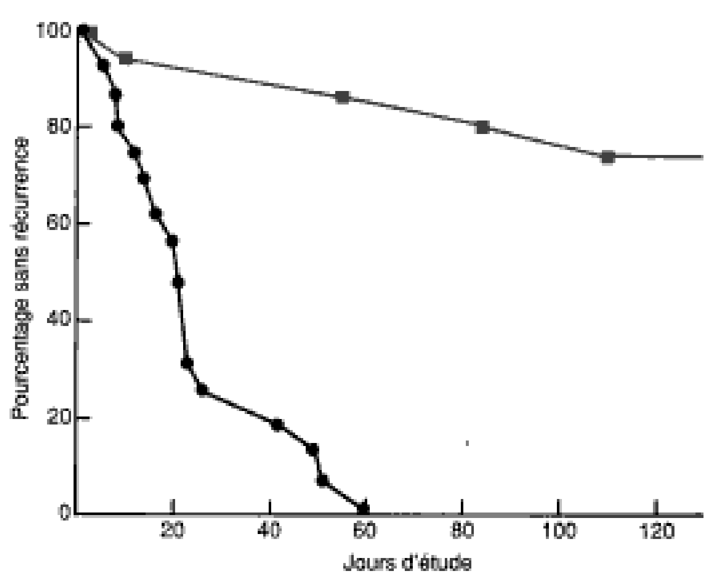


Figure 43.5. Patients atteints de récurrence d'herpès génital et traités en continu soit avec le placébo (*noir*) soit avec des capsules d'aciclovir (*rouge*). L'absence de récurrence est vérifiée tous les jours.

le Ganciclovir. Cependant, les réactivations et une infection progressive sont observées chez de nombreux patients une fois que le traitement est stoppé. Le traitement doit donc être poursuivi tout au long de la vie. Les effets du traitement par l'Aciclovir chez les transplantés de moelle osseuse atteints de pneumonie à cytomégalovirus dont l'issue est fatale sont moins évidents. Même si ce produit est utilisé, il n'est pas observé de rémission de l'infection et l'issue reste presque toujours fatale. Cependant, le traitement préventif des receveurs de greffes présentant un risque élevé de pneumonie à cytomégalovirus est très efficace.

ZIDOVUDINE (AZIDOTHYMIDINE, AZT)

Les stratégies mises au point pour le développement d'agents efficaces contre le virus herpès sont maintenant largement utilisées dans d'autres domaines. La synthèse d'analogues nucléosidiques qui peuvent inhiber les ARN et les ADN polymérases, ainsi que d'autres enzymes viraux bien connus, devrait à la fin de ce siècle déboucher sur des produits efficaces présentant de nombreuses indications thérapeutiques. Le besoin le plus urgent est sans doute celui de produits inhibant les transcriptases inverses ou d'autres enzymes spécifiques des rétrovirus. Le dépistage de produits inhibant la réplication des virus du Sida a identifié plusieurs candidats possibles pour des tests cliniques. Certains se sont révélés beaucoup trop toxiques, mais un certain nombre de candidats présentent des intérêts.

Parmi ces candidats, la **Zidovudine** est particulièrement intéressante (Fig. 43.2, Tab. 43.3). Ce produit inhibe la réplication du virus VIH à des concentrations de 0,1-0,5 µg/ml. De telles concentrations en dessous du seuil cytotoxique peuvent être obtenues par administration par voie orale ou parentérale. L'efficacité de la Zidovudine a été montrée chez les patients atteints de Sida et d'infections opportunistes associées au Sida. Le traitement améliore le statut immunitaire, favorise la prise de poids, le bien-être du patient et prévient des nouvelles infections opportunistes. La Zidovudine prolonge la vie des patients en traitement et lorsqu'elle est utilisée chez les patients asymptomatiques ne présentant qu'un faible déficit en CD4, elle permet un ralentissement de l'évolution inévitable vers le Sida. Malheureusement, ce produit est toxique pour la moelle osseuse et son utilisation sur plusieurs mois et années nécessite des transfusions de sang répétées. Lorsque l'efficacité de la Zidovudine fut établie cliniquement, des études poussées sur le dosage du produit montrèrent que des doses plus faibles pouvaient encore être efficaces. De gros efforts sont maintenant poursuivis dans le monde pour établir de nouveaux protocoles de traitement avec cette drogue ou d'autres composés. Parmi les autres produits considérés comme des analogues nucléosidiques, on peut considérer la Didéoxyinosine et la

Didéoxycytidine. D'autres cibles des rétrovirus, comme la protéase virale et la protéine transactivatrice, ont été étudiées.

Note de traduction : certains de ces produits sont maintenant utilisés dans des associations de bithérapie ou de trithérapie et montrent une efficacité importante dans le traitement du Sida.

LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT

Les premiers jours de la chimiothérapie anti-bactérienne furent marqués par une grande naïveté concernant la capacité des micro-organismes à échapper à un traitement. Ce problème est maintenant bien connu en ce qui concerne les composés antiviraux. Les isolats viraux obtenus chez les patients traités sont étudiés pour leur résistance aux antiviraux. Sans grande surprise, des mutants résistants peuvent être obtenus en laboratoire en cultivant des virus à des concentrations subinhibitrices de produit. Les souches résistantes ont été isolées des patients. Chez l'hôte normal, la résistance n'est pas un réel problème. Ceci peut être expliqué par deux raisons majeures :

- La plupart des infections virales disparaissent spontanément suite au développement des défenses immunitaires. L'objectif de la thérapeutique antivirale dans ce cas est d'**accélérer l'évolution favorable.** L'emergence d'une résistance au produit aboutira à un retard dans l'élimination du virus. Cependant, ces virus résistants ne poseront problème que pour les patients présentant des défenses immunitaires amoindries.
- Le développement de la résistance au traitement peut aboutir à une **réduction de la virulence** de certains virus. Les souches de virus herpès simplex deviennent résistantes à l'Aciclovir principalement à cause de mutations dans le gène de la Thymidine kinase. Cependant, un déficit en Thymidine kinase rend ces souches moins virulentes chez l'animal et abaisse leur capacité à s'établir de façon latente dans le système nerveux. En fait, les patients présentant des souches résistantes à l'Aciclovir ne souffrent pas d'infections plus graves. De plus, les récurrences sont associées à une réactivation de la souche originale sensible aux produits et qui reste non mutée au niveau des ganglions nerveux.

Malheureusement, la résistance aux antiviraux présente un réel problème chez les patients sévèrement immuno-déprimés. Les patients atteints du Sida et présentant des souches d'herpès simplex, du virus varicelle-zona ou de cytomégalovirus résistantes à l'Aciclovir en sont les meilleurs exemples. D'autres composés présentant un mécanisme d'action totalement différent peuvent permettre d'améliorer le problème des résistances. Le Foscarnet, phosphonoformate de sodium (Tab. 43.3), est un inhibiteur direct des ADN polymérases, des herpès virus. Bien qu'il ne soit pas suffisamment efficace pour le traitement local des patients atteints d'herpès génital, il peut être utilisé en traitement intraveineux des zonas et des herpès résistants. Il procure également une alternative pour le traitement des rétinites à cytomégalovirus.

LECTURES CONSEILLÉES

Dolin R. Antiviral chemotherapy and chemoprophylaxis. Science 1985;227: 1296-1303.

Galasso G J, et al., eds. Antiviral agents and viral diseases of man. New York: Raven Press, 1984.

Tableau 44.1. Agents immunisants pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses

Immunisation active: Induction de la synthèse d'anticorps et autres mécanismes immuns mis en oeuvre pour la prévention des maladies infectieuses

Vaccins - Agent immunisant dérivé de micro-organismes (ou de parasites), il peut s'agir de:

- **Micro-organismes vivants, atténués** (vaccin polio Sabin, vaccin contre la rougeole)
- **Micro-organismes vivants, non atténués** (vaccin adénovirus par voie orale, induisant une immunité respiratoire)
- **Micro-organismes ou fractions tuées**
  Agents entiers tués (vaccin polio Salk)
  Extraits de micro-organismes tels que des polysaccharides capsulaires solubles (vaccin anti-pneumococcique) ou fractions immunologiquement actives (vaccin contre l'hépatite B)
- **Anatoxines**: Toxine bactérienne inactivée ayant perdu ses propriétés "toxiques" mais capable d'induire la synthèse d'anticorps protecteurs; les toxines diphtérique et tétanique sont absorbées avec des sels d'alumine pour donner des anatoxines

Immunisation passive: administration d'anticorps produits de façon exogène pour traiter ou prévenir temporairement une maladie infectieuse

- **Immunoglobulines**: mélange d'anticorps obtenu en fractionnant de grandes quantités de plasma sanguin
- **Immunoglobulines spécifiques**: anticorps obtenus en fractionnant des pools de sang de donneurs choisis pour leur titre élevé en anticorps dirigés contre un micro-organisme spécifique.

Tableau 44.2. Vaccins autorisés chez l'homme aux U.S.A.

Vaccins	Vivants	Tués	Fractions
viraux	Adénovirus Rougeole Oreillons Polio (Sabin) Rubéole Fièvre jaune	Grippe (virus entier) Polio (Salk) Rage (cellules humaines diploïdes)	Hépatite B (antigène de surface inactivé) Grippe (vaccin fractionné)
bactériens	BCG (tuberculose) Typhoïde (oral)	Choléra Coqueluche Peste Typhoïde	Diphtérie (anatoxine) Polysaccharide Haemophilus B (PRP-polyribosylribitol phosphate) Méningocoque (polysaccharide) Pneumocoque (polysaccharide - 23 types) Tétanos (anatoxine)

vaccin tué ou une anatoxine, cela peut prendre plus de temps, ce qui nécessite souvent 2 ou 3 doses à 3 semaines d'intervalle. Dans la mesure où la plupart des maladies infectieuses ont une période d'incubation courte, en général inférieure à 2 semaines, il est souvent inutile d'employer l'immunisation active, après exposition. Si cela est possible, il vaut mieux avoir recours à l'immunisation passive avec des immunoglobulines ou des anatoxines après le contage (Tableau 44.3). Certaines maladies ont une longue période d'incubation (hépatite B, 6 à 24 semaines) ou une période d'incubation variable (rage, tétanos); dans ces cas, on utilise une double immunisation, active et passive, après exposition.

VACCINS VIVANTS VERSUS VACCINS TUÉS

Les vaccins sont fabriqués soit à partir de micro-organismes atténués ou tués, soit à partir d'extraits microbiens (Tableau 44.1). Il y a des avantages et des inconvénients à utiliser un vaccin vivant ou tué; le choix entre les 2 types de vaccins n'existe cependant qu'avec les vaccins contre la polio et contre la fièvre typhoïde (Tableau 44.2). Les vaccins tués ont été utilisés traditionnellement car ils sont plus faciles à fabriquer et ils ne présentent pas de risque d'infection

Tableau 44.3. Immunoglobulines spécifiques et antitoxines

Immunoglobulines humaines
Hépatite B
Coqueluche
Rage
Tétanos (antitoxine)
Vaccine
Varicelle-Zona
Antitoxines équines
Botulisme (type A, B, E)
Diphtérie

associée à la vaccination. Les avantages et les inconvénients des 2 types de vaccins contre la poliomyélite sont discutés en détail dans le Chapitre 31 et énumérés dans le Tableau 31.2.

Une des approches choisies dans le développement de vaccins, à l'heure actuelle, est d'essayer de définir les facteurs de virulence de l'agent pathogène. On peut alors faire un vaccin en utilisant des extraits du facteur de virulence en cause, comme la capsule polysaccharidique du vaccin pneumococcique, l'antigène de surface du vaccin de l'hépatite B, et le vaccin sous unitaire de la grippe qui contient les antigènes de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Mais l'immunité vis-à-vis d'un vaccin tué n'est pas aussi efficace et ne dure pas aussi longtemps que l'immunité vis-à-vis d'un vaccin vivant atténué qui reproduit mieux l'infection naturelle. Cependant, l'atténuation de l'agent pathogène de manière à obtenir une souche inoffensive pour le vaccin peut se révéler techniquement difficile. Même si c'est un succès, il existe un danger infime mais réel que la souche vaccinale subisse une réversion chez un hôte sensible. Dans le cas du vaccin contre la poliomyélite, par exemple, cela peut survenir environ 1 fois sur 1 à 3 millions de doses de vaccin vivant.

TYPE DE RÉPONSE IMMUNE

Les agents immunisants peuvent induire une immunité par prolifération des lymphocytes B, entraînant une production d'anticorps, avec ou sans l'aide des lymphocytes T. Le polysaccharide pneumococcique induit la synthèse d'anticorps protecteurs (Chapitre 13). De même, le polysaccharide d'*Haemophilus influenzae* type b induit la synthèse d'anticorps sans participation des lymphocytes T helper (Chapitre 15). Ces **antigènes indépendants des lymphocytes T** sont particuliers car ils induisent une faible synthèse d'anticorps, surtout chez les enfants de moins de 18 mois. Ainsi, un vaccin polysaccharidique dirigé contre *H. influenzae* ne fournit pas de protection chez les enfants de 3 à 18 mois, alors que c'est dans cette classe d'âge que l'infection par ce micro-organisme est la plus meurtrière. On a donc fabriqué des vaccins dirigés contre *Haemophilus* et induisant une synthèse d'anticorps T-dépendante (Chapitre 15 et Tableau 15.3), par **conjugaison** (liaison covalente) du polysaccharide d'*Haemophilus (*appelé **polyribosylribitol phosphate** ou PRP) avec un antigène protéique (par ex: la protéine diphtérique ou la protéine de membrane externe de *Neisseria).* Contrairement aux vaccins utilisés dans le passé et qui ne contenaient que du PRP, les vaccins conjugués sont capables d'induire une réponse anticorps chez des nourrissons de 3 mois, avec des taux d'anticorps supérieurs, et une proportion d'immunoglobulines M (IgM) également plus élevée (Tableau 15.3). De plus, la réponse anticorps induite par l'injection de rappel est importante. Les essais sur le terrain, qui ont été menés avec les nouveaux vaccins conjugués, ont montré qu'ils induisaient, chez les nourrissons, une protection significative vis-à-vis des infections graves causées par *H. influenzae* type b et en particulier la méningite.

Certains micro-organismes pathogènes utilisent les muqueuses soit pour leur réplication, soit pour leur pénétration. Les muqueuses respiratoire, gastro-

intestinale, et vaginale sont les sites d'attaque. Les IgA sécrétoires produites à leur surface offrent une protection contre des micro-organismes tels que les virus de la poliomyélite, de la rubéole, de la grippe, ou encore de la gonorrhée et du choléra. La stratégie optimale contre ces pathogènes serait d'utiliser un vaccin qui induise une immunité sécrétoire au niveau du site concerné. Seuls quelques vaccins de ce type ont été créés, mais ils sont particulièrement efficaces; il s'agit des vaccins contre le virus de la poliomyélite, les adénovirus et du vaccin oral contre la typhoïde. Ce type de vaccin n'existe pas à l'encontre des autres agents pathogènes dont la porte d'entrée est également constituée par les muqueuses.

Le vaccin vivant contre les adénovirus constitue une nouvelle approche de la vaccination. Dans ce cas, les souches vaccinales ne sont pas atténuées, mais elles sont administrées par voie orale (avec pour support un comprimé enrobé), ce qui entraîne une infection asymptomatique conférant, par la suite, une immunité. Le virus ingéré n'atteint pas le tractus respiratoire, mais produit une infection intestinale qui induit une réponse immune systémique capable de s'opposer à une éventuelle infection respiratoire à adénovirus.

AGE DE L'IMMUNISATION

Les **nouveau-nés** reçoivent de leur mère des anticorps de type IgG, qui leur confèrent une protection durant 3 à 6 mois, vis-à-vis des maladies contre lesquelles la mère est immunisée. Le lait maternel contient également des anticorps sécrétoires qui confèrent à l'enfant une certaine protection contre les infections des tractus intestinal et respiratoire. Chez les nouveau-nés, la capacité à produire des anticorps se développe lentement pendant la première année de vie. Bien que l'immunisation ne soit pas encore totalement efficace à cet âge, il est conseillé de la débuter à l'âge de 2 mois car certaines maladies sont non seulement fréquentes, mais aussi particulièrement graves à cette période de la vie (coqueluche, méningite à *H. influenzae*). Comme les nouveau-nés, les **personnes âgées** ont une capacité réduite à produire des anticorps en réponse à la vaccination. Chez elles, une dose supérieure de vaccin contre la grippe est nécessaire pour qu'ils acquièrent une protection suffisante. Les infections à pneumocoques sont particulièrement graves chez les personnes âgées qui devraient être protégées par le vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique polyvalent (23 types).

DURÉE DE L'IMMUNITÉ

En règle générale, **les vaccins vivants donnent une immunité plus longue, si ce n'est une immunité à vie**, alors que les vaccins fabriqués à partir de micro-organismes tués, d'extraits, ou encore d'anatoxines induisent une immunité à plus court terme qui dure quelques mois voire quelques années. Cependant, l'immunité acquise avec des vaccins vivants atténués peut aussi disparaître, laissant l'hôte sensible à une infection naturelle qui peut survenir plus tard dans la vie, avec un tableau atypique.

Le meilleur exemple d'une immunité incomplète avec un vaccin viral vivant est donné par l'histoire de la vaccination contre les oreillons. Avant 1956, quand les premiers essais de vaccination contre les oreillons ont été entrepris, tous les adultes américains avaient été en contact avec le virus des oreillons, comme le montrait la forte prévalence de patients ayant, dans leur sérum, des anticorps dirigés contre ce virus (Chapitre 33). La campagne de vaccination, dans les années 60 et 70, a réduit de 99% le nombre de cas d'oreillons par rapport au nombre de cas qui existaient auparavant. Ces dernières années, cependant, le nombre de cas d'oreillons a augmenté de façon importante, en particulier dans 2 groupes d'âge, les enfants en âge préscolaire, chez qui la maladie était traditionnellement la plus fréquente, et chez les enfants plus âgés et les jeunes adultes. On peut expliquer les cas touchant les enfants en âge préscolaire par le fait que le taux de vaccination, dans certaines régions des U.S.A., est faible. En

ce qui concerne les enfants plus âgés et les jeunes adultes, la plupart d'entre eux ont été vaccinés correctement, mais l'apparition de formes atypiques d'oreillons est due au fait que la vaccination n'a pas conféré une immunité suffisante. En conséquence, les recommandations habituelles pour la vaccination contre les oreillons comportent l'administration de 2 doses, la première à 15 mois (l'efficacité de la vaccination chez les enfants de moins de 11 mois est faible), et la deuxième dose à l'entrée au lycée (à 11 -12 ans). De plus amples observations sont nécessaires pour savoir si ce programme conférera une immunité à vie. [NdT- le plan de vaccination utilisé en France est indiqué dans le chapitre 33.]

SÉLECTION DES ANTIGÈNES

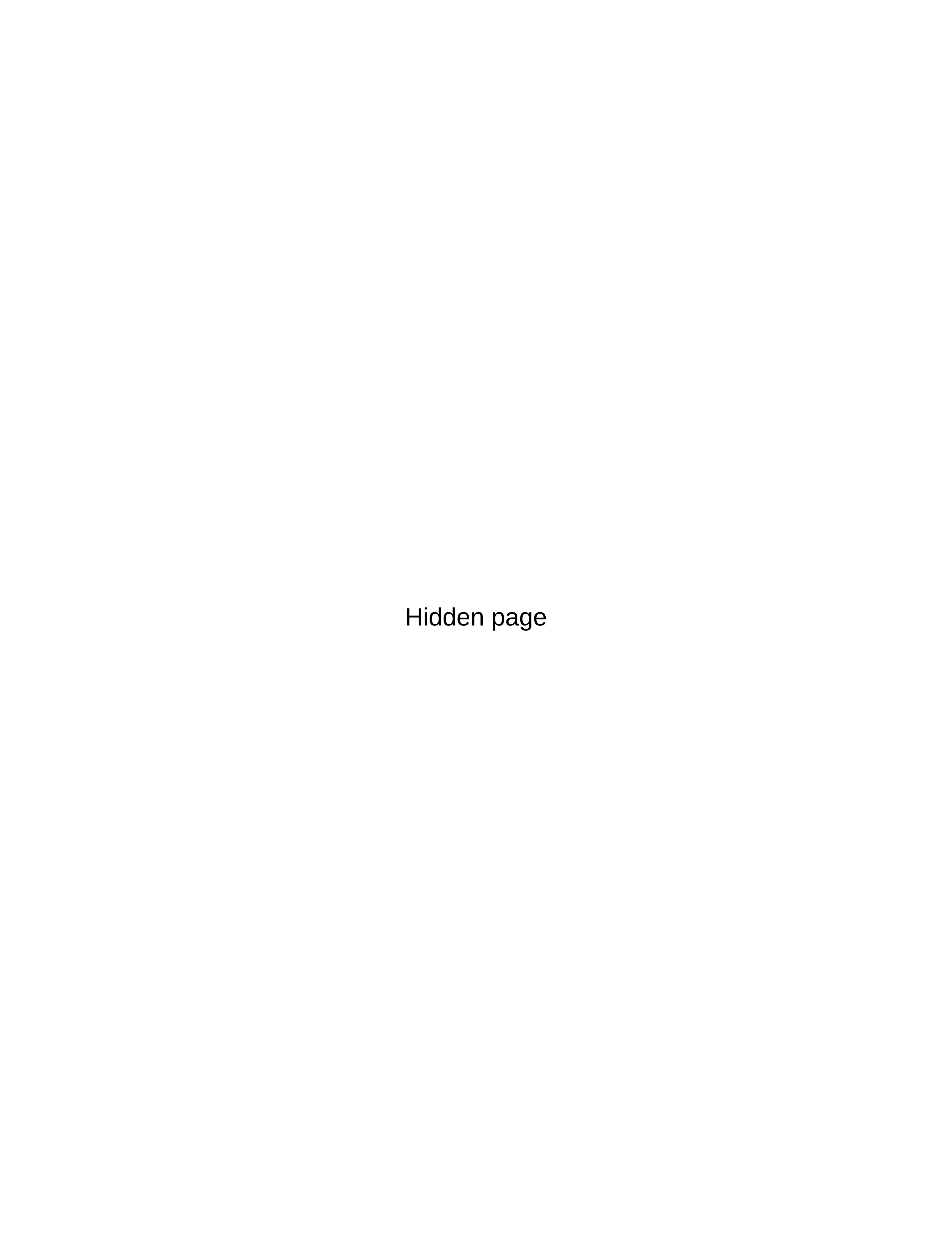
Les agents infectieux possèdent des dizaines, des centaines, voire des milliers d'antigènes. Une telle diversité se reflète dans le nombre de leurs gènes qui peut varier de 6, chez les polyoma virus, à plusieurs milliers chez les protozoaires tels que l'agent du paludisme. La réponse immune principale qui confère une protection chez l'hôte est habituellement due à un petit nombre d'antigènes, souvent situés à la **surface** du micro-organisme. Dans certains cas, un vaccin peut protéger contre toutes les souches d'un micro-organisme, comme pour le vaccin de l'hépatite B qui est composé de l'antigène de surface. Dans d'autres situations, telles que pour le pneumocoque, les anticorps protecteurs sont dirigés contre un polysaccharide capsulaire spécifique, parmi plus de 80 types capsulaires différents. L'immunité contre un type de polysaccharide ne confère pas d'immunité contre un autre type de polysaccharide. C'est la raison pour laquelle le vaccin pneumococcique est composé de 23 polysaccharides différents, représentant les types les plus fréquemment responsables de la maladie. Dans le cas des infections à rhinovirus, qui sont la cause la plus fréquente du rhume, il existe au moins 100 types de virus et il s'est avéré impossible de développer un vaccin conférant une protection contre un nombre suffisant de ces types antigéniques. Les vaccins de la grippe sont modifiés chaque année pour faire face aux différents antigènes des souches de virus en circulation (type A et B). Des variations antigéniques mineures («drifts» en anglais) surviennent chaque année à la fois au niveau des souches de type A et des souches de type B, alors que des variations antigéniques majeures («shifts» en anglais) surviennent environ tous les 10 ans. Les vaccins doivent être modifiés pour prendre en compte à la fois les variations antigéniques mineures et les variations majeures des virus de la grippe (Chapitre 35).

IMMUNISATION DE POPULATIONS PARTICULIÈRES

Les individus qui ont des maladies sous-jacentes présentent un risque élevé d'infections contre lesquelles il existe des vaccins disponibles (Tableau 4.4). Ces personnes devraient recevoir une immunisation active, même si leur réponse immune est moins complète et que le profit qu'ils en tirent est moindre. Les patients atteints de drépanocytose peuvent développer une infection pneumococcique mortelle, d'évolution extrêmement rapide, et conduisant à la mort par septicémie et coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le vaccin pneumococcique, malgré une efficacité incomplète chez ces patients, confère une certaine protection. De même, les personnes nées sans rate ou qui ont subi une splénectomie, sont également des sujets à haut risque d'infection grave par des germes encapsulés tels que le pneumocoque, et devraient être vaccinées.

D'autres groupes de personnes devraient être concernées par la vaccination: les personnes âgées pour le vaccin grippal et le vaccin pneumococcique, les enfants leucémiques ayant été exposés à la varicelle, le personnel médical exposé au virus de l'hépatite B et à la rubéole, et les voyageurs, en fonction des conditions sanitaires locales existant dans le pays de leur destination.

Les vaccins vivants atténués devraient être interdits aux personnes immuno-déprimées car le micro-organisme peut être suffisamment pathogène pour



un adjuvant puissant et il a le pouvoir d'immuniser les personnes de 5 à 50 ans. Quatrièmement, étant donné que le BCG peut survivre à l'intérieur des macrophages, il a la possibilité d'induire une réponse immune T-dépendante, vis-à-vis de l'antigène étranger cloné. L'inconvénient du BCG est qu'il ne sera actif que chez les individus qui n'ont pas acquis d'immunité vis-à-vis de la tuberculose. Ce ne sera pas le cas chez les personnes qui ont été colonisées préalablement par *M. tuberculosis* ou par une autre mycobactérie qui «croise» avec cette dernière. C'est la raison pour laquelle le BCG ne peut être administré qu'une seule fois; il faudra donc bien réfléchir avant de produire un vaccin recombinant-BCG pour une utilisation à grande échelle. Des considérations identiques s'appliquent à un vaccin recombinant multivalent utilisant le virus de la vaccine (Chapitre 42).

LECTURES CONSEILLÉES

Immunization Practices Advisory Committee. General recommendations on immunization. Morbid Mortal Wkly Rep (CDC) 1989;38:223.

Klein JO. Immunization of children and adults. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow N, eds. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1992.

Plotkin SA, Mortimer EA Jr., eds. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders, 1988.

Revue des principaux virus pathogènes

Ce chapitre passe en revue les principaux virus humains, y compris ceux présentant une importance médicale particulière.

La plupart des virus entraînant des pathologies peu fréquentes ne sont pas inclus. Ce tableau doit être complété par le lecteur.

Virus	Groupe ou famille	Acide nucléique, site de réplication, virus enveloppé ou non	Autres caractéristiques importantes	Pathogénie (maladie(s) et tissus impliqués)	Chapitres correspondants
Poliovirus					31
Coxsackie et autres entérovirus					31
Rhinovirus					31
Arbovirus responsables d'encéphalite					32
Rubéole					32,49
Rougeole					33
Virus respiratoire syncytial					33
Rage					34
Influenza					35
Rotavirus					36
VIH					37
Adénovirus					38
Papillomavirus					39
Herpès simplex					40

Vius	Groupe ou famille	Acide nucléique, site de réplication, virus enveloppé ou non	Autres caractéristiques importantes	Pathogénie (maladie(s) et tissus impliqués)	Chapitres correspondants
Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), Virus de la varicelle et du zona					40
Hépatite A					31,41
Hépatite B					31
Variole					42

Introduction à la mycologie 45

George S. Kobayashi et Gerald Medoff

QUELS SONT LES CHAMPIGNONS PATHOGÈNES ?

Pour la plupart des gens, les champignons sont associés aux moisissures de vieilles chaussures ou de vieux pain ainsi qu'à des lésions cutanées aux noms imagés comme « pied d'athlète » ou « roue de sainte Catherine ». En fait, ces micro-organismes jouent un grand rôle dans la santé et l'économie mondiale. Les maladies qu'ils déterminent ont un large spectre qui va du simple préjudice esthétique à l'infection généralisée potentiellement mortelle. Les champignons sont essentiels à la décomposition organique naturelle mais ils détruisent aussi une partie des réserves alimentaires et peuvent détériorer les bâtiments. Par ailleurs, les champignons sont utilisés dans l'industrie agro-alimentaire comme ferments et des antibiotiques tels que la pénicilline sont des dérivés d'hormones fongiques de type stéroïdes.

Les champignons sont des eucaryotes c'est-à-dire des cellules dont le noyau est entouré d'une membrane. Cette membrane est composée de lipides, de glycoprotéines, de stérols ; dans le cytoplasme sont présents des mitochondries, un appareil de Golgi, des ribosomes liés au réticulum endoplasmique, un cytosquelette constitué de microtubules, de microfilaments et de filaments intermédiaires (voir chapitre 3). Bien sûr, cette description est également valable pour les cellules animales, ce qui implique un problème essentiel lors du traitement d'une infection fongique. En effet, cette similitude nécessite de développer des stratégies thérapeutiques spécifiques contre le parasite et non toxiques pour l'hôte, ce qui n'est pas sans difficulté.

Morphologie et structure

Les champignons pathogènes appartiennent à deux groupes morphologiquement distincts - les filamenteux ou moisissures et les unicellulaires ou levures. Les moisissures se développent à l'échelle microscopique sous forme de filaments ramifiés. Ils sont aussi appelés individuellement **hyphae** et collectivement **mycélium**. Le mycélium, correspond à la moisissure blanchâtre visible à la surface de fruits en décomposition. Les hyphae sont soit septés (cloisonnés) soit coenocytiques (multinuclés sans septa). Cette caractéristique participe au diagnostic biologique (figure 45. 1). Cultivés, les filaments ont un développement centrifuge, ils s'éloignent du point d'inoculation par élongation des filaments et ramifications successives.

Les levures sont des organismes unicellulaires. Elles sont ovoïdes ou sphériques et possèdent une paroi cellulaire rigide de structure analogue à celle des filaments. La plupart des levures se divisent par bourgeonnement, très peu par division binaire comme les bactéries (figure 45.2). En culture, elles forment des colonies qui ressemblent aux colonies bactériennes, bien qu'habituellement plus grosses. Quelques levures ont une capsule polysaccharidique, c'est alors un

élément diagnostique essentiel comme par exemple pour *Cryptococcus neoformans*, agent de la cryptococcose.

Dimorphisme et croissance

Beaucoup de champignons pathogènes peuvent se développer sous forme filamenteuse ou sous forme de levure. Par exemple l'agent de l'histoplasmose, *Histoplasma capsulatum*, croît sous forme de levure dans certaines conditions et sous forme filamenteuse dans d'autres (figure 45.3) ; c'est le **dimorphisme.** Au laboratoire, le passage d'une forme à l'autre s'obtient de façon réversible selon la température d'incubation. La forme levure a comme caractéristique d'être favorisée par la température du corps humain.

La transformation levure-filament ou filament-levure est fréquemment associée avec le passage de la forme libre à la forme parasitaire. Pour la plupart des champignons responsables d'infections disséminées, comme par exemple les agents de l'histoplasmose et de la blastomycose, la forme parasitaire est la forme levure alors que la forme filamenteuse est celle de l'environnement (sol). Parfois, comme pour *Candida*, c'est l'inverse, (la forme filamenteuse est celle présente dans les tissus).

Tous les champignons pathogènes ne sont pas dimorphiques et tous ne subissent pas de modification morphologique lorsqu'ils sont infectieux. Les *Aspergillus*, qui sont parmi les moisissures les plus fréquentes de l'environnement, restent sous forme de filaments de même que *C. neoformans* est toujours sous forme de levure (NdT : sauf pour la forme sexuée). Certaines levures, telles les *Candida*, ont un type de bourgeonnement particulier : les bourgeonnements sont successifs et restent solidaires à la manière de chapelets de saucisses. Ces élèments constituent des **pseudo-hyphae** ou, lorsqu'ils sont en amas des **pseudo-mycélium** (figure 45. 5).

La biologie moléculaire et la génétique des champignons ont été étudiées en prenant comme référence, pour les levures *Saccharomyces cerevisae*, plus connue sous le nom de levure du boulanger ou levure de bière, et pour les filamenteux *Aspergillus nidulans* et *Neurospora crassa*. En ce qui concerne les champignons pathogènes, les connaissances sont limitées malgré différentes études sur leurs facteurs de virulence et les conditions du dimorphisme. Au laboratoire la plupart des champignons sont cultivés sur des milieux proches de ceux utilisés habituellement en bactériologie mais avec un pH plus bas. Tous les champignons sont en principe aérobies mais la levure du boulanger peut se développer pendant de courtes périodes sans oxygène. En général les champignons se développent mieux à 25-30°C, bien que certains de ceux qui sont responsables de mycoses profondes, poussent à 37°C. En revanche, *Aspergillus fumigatus*, pathogène thermophile pousse jusqu'à 50°C.

Les champignons appartiennent à un règne particulier, celui des *Eumycota* dont la classification repose sur le mode de reproduction (sexué ou asexué), la morphologie, le cycle et, en moindre mesure, sur la physiologie. Jusqu'à présent le mode de reproduction sexuée de la plupart des champignons impliqués en pathologie humaine reste inconnu. C'est pour cette raison qu'ils ont été groupés

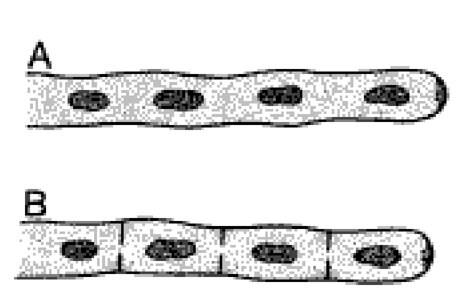


Figure 45.1. Filaments. A. Partie terminale d'un filament non septé (coenocytique) ; le cytoplasme n'est pas interrompu, il renferme plusieurs noyaux. **B.** Partie terminale d'un filament septé, le cytoplasme est cloisonné.

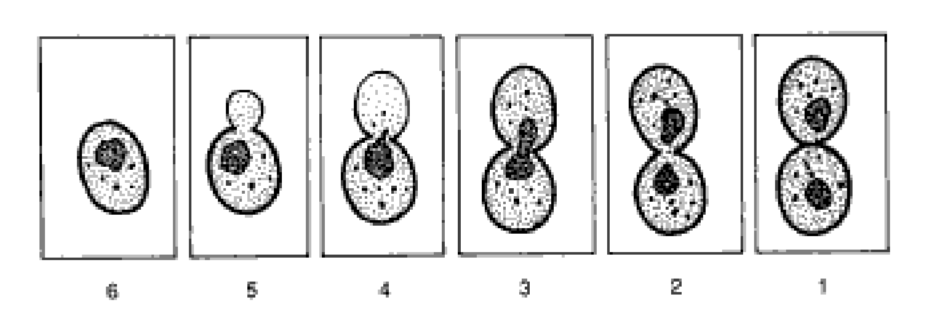


Figure 45.2. Modes de multiplication des levures. A. Multiplication par bourgeonnement (formation de blastospores). **B.** Multiplication par scissiparité (formation d'une paroi transversale).

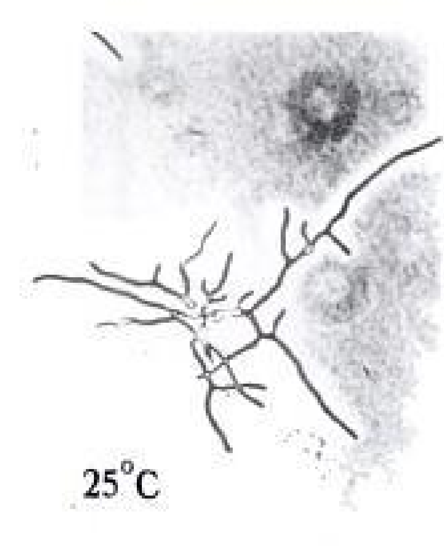




Figure 45.3. Effet de la température sur la morphologie d'Histoplasma capsulatum. A 25°C, forme filamenteuse, à 37°C, forme levure.

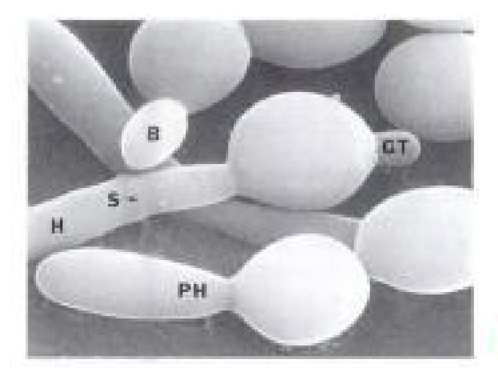


Figure 45.4. Candida albicans en microscopie électronique. Les lettres correspondent aux désignations suivantes : (PH) pseudofilament ; (H) hyphe ou filament ; (S) septum ; (GT) tube germinatif ; (B) blastospore.

dans une catégorie fourre-tout : « les champignons imparfaits ». Depuis les années 1960, les formes sexuées d'un nombre croissant de champignons pathogènes de la peau ont été découvertes. Bien que les règles de la nomenclatures donnent la préférence au nom de la forme sexuée (lorsqu'elle est connue), en raison de l'utilisation ancienne et familière du nom de la forme imparfaite, celle-ci reste la plus utilisée. En conséquence le Laboratoire utilise les dénominations *C. neoformans* et *H. capsulatum* qui sont les noms de formes asexuées plutôt que les noms sexués bien moins connus.

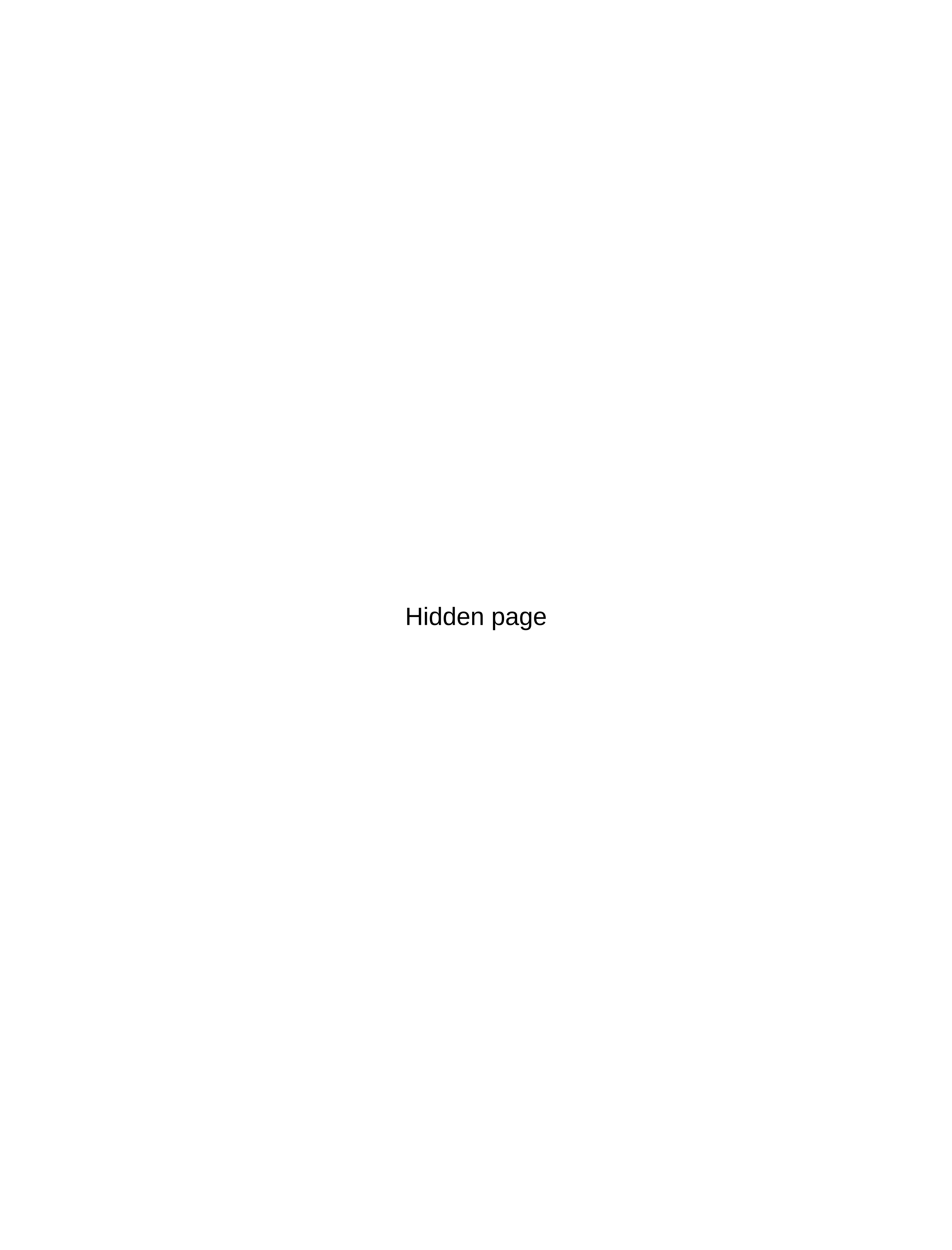
MYCOSES

Les infections fongiques peuvent être classées selon les parties du corps initialement atteintes.

- Les **mycoses superficielles** sont limitées à la peau et aux cheveux. Le plus souvent, ce sont des infections de gravité modérée, qui entraînent peu ou pas de réponse inflammatoire et dont le diagnostic ne pose généralement pas de difficulté ; le problème est plutôt d'ordre esthétique, la thérapeutique étant considérée comme efficace. Dans cette catégorie on distingue quatre entités, deux qui concernent les cheveux et le cuir chevelu (piedra noire et piedra blanche) et deux qui concernent la peau glabre (Tinea grisea et Pityriasis versicolor).
- Les **mycoses cutanées** correspondent à des sites où les champignons pénètrent plus profondément dans l'épiderme comme le pied d'athlète ou la teigne. Les champignons responsables sont des dermatophytes. Selon l'agent étiologique et le statut immunologique du malade, la pathologie est aiguë ou chronique. En général le traitement est moins aisé que pour les mycoses superficielles. Les dermatophytes sont constitués de 3 genres : *Microsporum*, *Trichophyton* et *Epidermophyton*. La dénomination des lésions est « tinea » suivi du site atteint : tinea capitis pour la tête, tinea pedis pour le pied, tinea corporis pour tous le corps, etc. (NdT : les anglosaxons utilisent tinea comme synomyme de dermatophytie).
- Les **mycoses sous-cutanées** atteignent le derme et les tissus sous-cutanés. Elles sont dues à des champignons communément isolés de l'environnement et qui ne sont pathogènes que dans certaines circonstances. La plupart des pathologies ressemblent à des infections bactériennes hormis deux exceptions (la sporotrichose et la chromoblastomycose). Ces mycoses sous-cutanées répondent mal aux thérapeutiques antifongiques. Excision des lésions voire amputations sont les seules véritables thérapeutiques de ces affections. Comme exemples, citons la phycomycose, la chromoblastomycose et la sporotrichose.
- Les **mycoses systémiques** correspondent à une dissémination aux organes profonds. Il est commode de différencier les mycoses systémiques dues à des vrais pathogènes comme *H. capsulatum* ou *C. immitis* qui peuvent infecter des individus sains de celles dues aux pathogènes opportunistes comme *C. albicans* qui ne sont infectieux que sur des terrains débilités. En cas de mycose systémique chez un sujet sain les symptômes sont généralement modérés ou subaigus. A l'opposé, chez les malades débilités, les infections fongiques opportunistes sont responsables, presque toujours, d'une symptomatologie marquée.

DIFFICULTÉS

En dehors de quelques exceptions importantes, les champignons en cause en mycologie médicale sont sous forme libre dans la nature. La plupart des mycoses se contractent accidentellement à partir d'une source exogène, par inhalation ou


Hidden page

coenocytiques (NdT : mycélium à cytoplasme plurinucléé non septé) des mucormycoses (figure 45.9), ou les levures encapsulées de *C. neoformans* dans le liquide céphalorachidien ou dans le tissu cérébral (figure 47.3). Ces observations au cours d'infections fongiques disséminées permettent des diagnostics rapides et fiables. En cas d'infections opportunistes dues à *Mucor*, *Candida* et *Aspergillus*, l'examen direct microscopique des prélèvements est essentiel car la culture n'est pas toujours contributive puisque ces champignons peuvent être présents dans l'environnement ou faire partie de la flore normale de l'organisme. Ici la mise en évidence histologique du champignon est le meilleur argument diagnostic mais notons qu'un résultat négatif ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic.

Les champignons pathogènes peuvent être aussi mis en évidence par la culture des tissus infectés. Lorsqu'un champignon pathogène certain comme *H. capsulatum* est ainsi isolé, le diagnostic est certain. L'isolement de champignons opportunistes tel que *Candida* à partir de prélèvements superficiels est peu significatif parce que pouvant correspondre à une colonisation. A l'inverse un isolement sanguin est toujours significatif.

La mise en culture de prélèvements ne permet pas toujours d'obtenir une culture du parasite. Ceci s'observe particulièrement en cas d'aspergilloses invasives pour lesquelles la culture n'est positive que dans 10% des cas sans que l'on sache pourquoi. Peut-être est-ce parce que seule une faible partie du mycélium est capable de se développer dans le sang et qu'un fort inoculum est nécessaire pour positiver les cultures.

Les champignons poussent lentement aussi le délai entre le moment où le prélèvement est réalisé et la culture positive est habituellement long, ce qui peut retarder d'autant la prise en charge thérapeutique. En dépit de ces limites les cultures restent utiles parce que « lorsqu'elles sont positives, elles sont bien positives ».

La mise en évidence d'anticorps spécifiques d'antigènes fongiques est parfois utile, notamment en cas de mycoses profondes. De nombreuses sérologies et de nombreux tests cutanés sont disponibles mais leurs résultats doivent être interprétés avec circonspection, car positifs, ils ne permettent que d'évoquer le diagnostic, aussi doivent-ils être confrontés à la symptomatologie clinique. D'ailleurs, il est particulièrement difficile d'interpréter un test cutané positif vis-à-vis d'*H. capsulatum* dans une région du monde où la maladie est endémique. Presque toute la population qui réside dans une de ces régions a été exposée au champignon et développe une réaction positive cutanée qui témoigne d'une réaction d'hypersensibilité retardée. L'antigène utilisé manque de spécificité ce qui limite encore l'intérêt de ces tests. De plus des faux positifs peuvent témoigner d'une colonisation qui précède une infection subclinique ou d'une réponse anamnestique correspondant à un test cutané ancien. Des faux négatifs peuvent correspondre à la synthèse retardée des anticorps par rapport à l'infection ou à un défaut de synthèse comme cela s'observe chez les immunodéprimés.

Récemment des techniques de mise en évidence d'antigènes circulants fongiques se sont développées. La meilleure d'entre elles est la mise en évidence d'antigène capsulaire polysaccharidique de *C. neoformans* dans le liquide céphalorachidien. Cette technique est particulièrement spécifique et sensible. Des tests similaires se développent pour d'autres champignons mais ne sont pas encore disponibles. (NdT : de tels tests existent pour *C. albicans* et *A. fumigatus*, mais ils sont nettement moins performants).

TRAITEMENT

Il est essentiel de savoir que toutes les mycoses ne nécessitent pas de traitement. Comme il a été dit précédemment, l'homme a une immunité naturelle qui lui permet de résister à la plupart des agents fongiques. La plupart des infections à *H. capsulatum* ou à *C. immitis* sont subcliniques bien limitées et n'évoluent pas en pathologie. Différentes infections candidosiques ne nécessi-

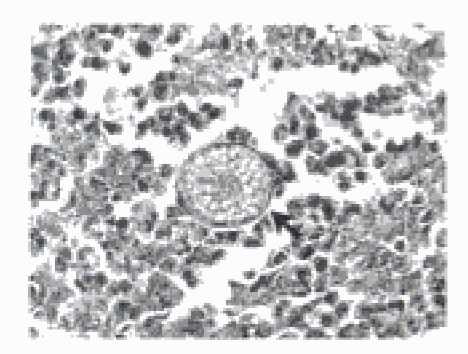


Figure 45.7. Sphérule de Coccidioïdes imitis (dans laquelle on distingue les endospores) dans une biopsie pulmonaire.

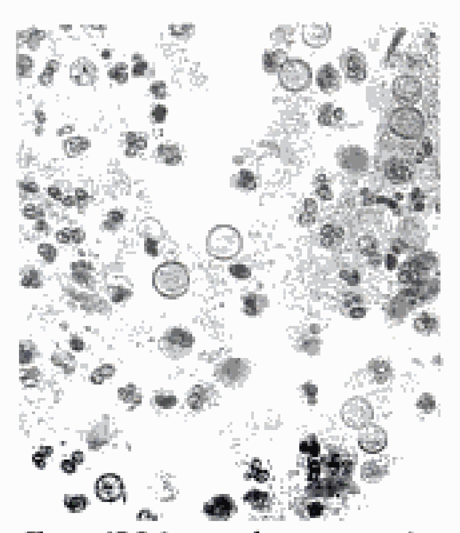


Figure 45.8. Levures bourgeonnantes de Blastomyces dermatitidis dans un crachat.

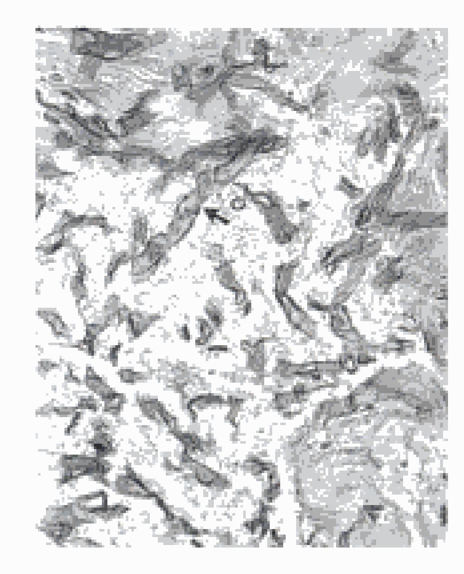


Figure 45.9. Filaments non septés (flèche), caractéristiques d'une infection par mucorale telle que par Mucor.

Tableau 45.1. Médicaments antifongiques

Classe	Composition	Mécanisme d'action	Utilisation
Polyènes	Amphotéricine B Nystatine	Liaisons aux stérols membranaires et désorganisation de la paroi cellulaire fongique.	Infection disséminée ; infection locale
Azolés	Clotrimazole Miconazole Kétoconazole Fluconazole Itraconazole	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Infection locale ; infection disséminée
Pyrimidine	5-fluorocytosine (5FC)	Inhibibition de la synthèse d'ADN et d'ARN	Infection disséminée
Griséofulvine	Griséfuline	Inhibition de la polymérisation des microtubules	Infection localisée

tent que les mesures prophylactiques telles qu'une amélioration d'un statut nutritionnel, l'élimination de facteurs prédisposants comme par exemple : les voies veineuses, les cathéters, les antibiothérapies à large spectre. La prise en charge de ces infections fongiques est facilitée lorsque ces éléments sont identifiés et corrigés.

La plupart des agents antifongiques ont une activité supérieure vis-à-vis des cellules fongiques par rapport aux cellules de l'hôte mais dans des limites étroites (chapitre 5). La toxicité thérapeutique est un véritable problème. De plus, la plupart des constituants des antifongiques sont peu solubles, instables et mal absorbés. En comparaison avec les agents antibactériens, les agents antifongiques sont très peu nombreux (Chapitre 5). Parallèlement à l'augmentation des infections fongiques, on assiste à un développement de la recherche thérapeutique.

Les antifongiques usuels peuvent être globalement classés en deux catégories : ceux qui agissent sur la paroi et ceux qui pénètrent la cellule et interrompent des voies métaboliques (Chapitre 5). La liste du tableau 45.1 présente les antifongiques les plus utilisés et leurs modes d'action les plus vraisemblables.

LECTURES CONSEILLÉES

Chandler FW, Kaplan W, Ajello L. Histopathology of mycotic infections. Chicago: Year Book, 1980.

McGinnis MR. Current topics in medical mycology, vols. 1 and 2. New York: Springer Verlag, 1985, 1988.

Medoff G, Brajtburg J, Kobayashi GS, Bolard J. Antifungal agents useful in therapy of systemic fungal infections. Ann Rev Pharmacol 1983;23: 303-330.

Reiss E. Molecular immunology of mycotic and antinomycotic infections. New York: Elsevier, 1986.

Rippon JW. Medical mycology: the pathogenic fungi and pathogenic actinomycetes, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.

Mycoses systémiques dues à des pathogènes non opportunistes

46

Gerald Medoff et George S. Kobayashi

CAS CLINIQUE : UNE ÉPIDÉMIE

Trente cinq personnes appartenant à différentes familles du Midwest avaient campé dans une ferme du nord-ouest du Tennessee pendant 2 semaines. Avant de quitter la ferme ils avaient aidé le fermier à nettoyer une vieille grange. Cette grange, qui n'avait pas été utilisée depuis une vingtaine d'années, était devenue un repère pour les étourneaux. Les murs et le sol étaient enduits par les déjections des oiseaux et comme l'humidité était importante le nettoyage des murs et des sols a provoqué d'énormes nuages de poussière. Le nettoyage a nécessité plusieurs heures. Puis chacun est rentré chez soi.

Six à 12 jours plus tard, 18 membres du groupe ont été malades et ont présenté des frissons, de la fièvre, de la toux et des céphalées (Tableau 46.1). Certains avaient une gène sous sternale, d'autres des tuméfactions rouges et douloureuses au-dessous des genoux. Deux malades avaient des douleurs articulaires intenses, celles-ci s'étaient déplacées des genoux aux chevilles et aux poignets.

Après environ 2 semaines, la santé de 14 des campeurs s'était spontanément améliorée, sans traitement. Quelques-uns d'entre eux avaient consulté leur médecin et eu une radio de thorax. L'examen avait révélé des infiltrats qui ont disparu en quelques semaines. Un an plus tard, un contrôle radiologique mettait en évidence une calcification de ganglions hilaires et de nodules pulmonaires périphériques (Figure 46.1). L'année suivante un des malades présentait une insuffisance respiratoire, des oedèmes des extrémités et de la face. La radio révélait une masse médiastinale responsable d'une compression bronchique. La phlébographie mettait en évidence une compression de la veine cave inférieure. Quatre autres campeurs ont développé une histoplamose.

Ceci correspond à la description typique d'une épidémie d'histoplasmose. L'analyse des différents cas (Tableau 46.1) permet de souligner ses caractéristiques essentielles et de préciser la physiopathologie de cette maladie.

RÉSERVOIR

Cette épidémie a éclaté dans l'Etat du Tennessee qui est surnommé «ceinture d'histoplasmose» car cette région du Sud-Est des Etats-Unis est bordée par le Mississippi et les vallées de la rivière Ohio. Cette épidémie est exemplaire car elle est survenue juste après une exposition collective. La zone d'endémie s'étend à la plupart des pays tropicaux du monde. En Afrique il existe une forme d'histoplasmose particulière (due à une variété d'*Histoplasma capsulatum :* la variété *duboisii*). Cette histoplasmose est caractérisée par une atteinte des tissus sous-cutanés, de la peau, des os, associée à une atteinte pulmonaire minime ou non perceptible.

Tableau 46.1. Epidémie d'histoplasmose à *H. capsulatum* (35 personnes infectées)

Nombre de personnes infectées	Evolution clinique de l'infection	Symptomatologie	Radio de thorax	Résultats biologiques
17	Asymptomatique	Aucune	Infiltrats pulmonaires ou augmentation modérée des ganglions, calcifications	Détection d'anticorps anti-*H. capsulatum* ; réaction cutanée positive à l'histoplasmine
18	Symptomatique	Hypertrophie ganglionnaire, râles à l'auscultation, lésions cutanées	Infiltrats diffus, adénopathies hilaires, calcifications ganglionnaires et granulomes calcifiés pulmonaires	Détection d'anticorps spécifiques, positivité des tests cutanés à l'histoplasmine ; cultures des crachats de 14 malades positives pour *H. capsulatum*

H. capsulatum réside dans le sol où son développement est favorisé par les déjections d'oiseaux et de chauve-souris. Les lieux de contamination habituels sont les vieilles granges qui servent de gîtes pour les étourneaux, les quiscales, ou les poulets. Les repères de chauve-souris tels les arbres, les caves sont des lieux importants de contamination, tout particulièrement sous les tropiques. Dans notre exemple, le climat humide et l'activité du groupe ont conduit à la production d'aérosols de spores et de fragments de mycélium fongiques. Ceux-ci ont été inhalés et leur petite taille leur a permis d'échapper aux défenses anatomiques de l'arbre respiratoire et de pénétrer jusqu'aux alvéoles bronchiques (Chapitre 56).

CONTAMINATION

Les événements qui conduisent à la pénétration alvéolaire d'*H. capsulatum* restent inconnus. Mais à partir de nos connaissances du champignon et des mécanismes de défense de l'hôte on peut proposer l'hypothèse suivante : les spores ou les fragments de mycélium à la température de l'organisme (37°C) se développent sous forme de levure. Des études expérimentales chez l'animal ont démontré que la forme levure était la forme pathogène. De plus, dans les tissus des hôtes infestés la seule forme fongique obervée est la forme levure. La virulence des différentes souches d'*H. capsulatum* est en relation avec leur tolérance aux températures élevées ; des faibles niveaux de virulence et une tolérance aux températures élevées sont associés à un plus faible passage à la forme levure et à un développement plus lent.

DÉVELOPPEMENT ET MULTIPLICATION

Dans les tissus, *H. capsulatum* est sous forme levure et se trouve dans les macrophages uniquement. Toutefois la phagocytose ne conduit pas toujours à sa destruction et paradoxalement sa localisation intracellulaire le protège des autres défenses de l'organisme. Quels sont les facteurs qui déterminent la destruction ou la non destruction des levures dans les macrophages ? Une fois de plus nous manquons de certitudes mais les points suivants sont vraisemblablement importants :

- Si l'inoculum est très fort, les capacités des macrophages sont tout simplement dépassées par le nombre excessif de levures inhalées.
- Les macrophages doivent être activés pour que la destruction fongique soit efficace. L'activation des macrophages, qui survient rapidement chez un hôte sensibilisé antérieurement, doit limiter l'infection.
- Après phagocytose, si les levures ne sont pas détruites, il peut s'agir d'une protection vis-à-vis de la respiration oxydative ou de la fusion phagosome-

lysosome ou encore, par la neutralisation de l'effet délétère de l'action du contenu des lysosomes.

Le résultat de l'interaction initiale entre la levure et l'hôte est soit la destruction de la levure soit l'inhibition de sa multiplication et sa dissémination par voie lymphatique à d'autres organes. Après 1 à 2 semaines l'immunité cellulaire ainsi que le système réticulo-endothélial sont plus efficients et concourent à limiter la croissance et la multiplication du champignon. L'infection peut ainsi être limitée ou même disparaître. Les levures peuvent rester quiescentes pendant des années dans des lésions calcifiées et constituer une source d'infection en cas de réactivation à l'occasion d'une baisse de l'immunité. Ceci est comparable à l'évolution possible de la tuberculose, d'ailleurs le granulome tuberculeux est très proche de celui observé au cours de l'histoplasmose (c'est également le cas pour toutes les mycoses systémiques primaires).

Dix-sept des personnes infectées dans la grange étaient asymptomatiques. Il est possible qu'elles aient inhalé une faible quantité de spores ou qu'elles aient été antérieurement sensibilisées au champignon. Environ 80 à 90% des adultes vivant en zone d'endémie ont une réponse cutanée positive aux l'antigènes d'*H. capsulatum*, ce qui témoigne de la mise en jeu de l'immunité cellulaire.

PATHOGÉNICITÉ

Quatorze des personnes exposées ont eu une maladie limitée qui a ensuite disparu, vraisemblablement en même temps que l'immunité cellulaire se développait. Elles ont conservé des séquelles radiologiques de l'histoplasmose sous forme de calcifications visibles à la radiographie du thorax (figure 46.1). On ne sait pas précisément ce qui favorise la survenue de calcifications bien que l'on sache que les macrophages au sein des granulomes contribuent à l'élévation du calcium sanguin. Toutes les personnes exposées ont présenté de forts taux d'anticorps vis-à-vis des antigènes d'histoplasme. Une seule personne a présenté une réponse immunitaire particulièrement intense qui a entrainé une réaction tissulaire proliférative (granulomatose médiastinale). Parfois, une fibrose évoluée peut entrainer un risque vital (sclérose médiastinale). Cette complication rare n'est pas due à l'infection elle-même mais à une réponse immunitaire exagérée, elle ne peut être traitée que par une exérèse chirurgicale des tissus lésés.

Chacun de ces quatre malades symptomatiques est l'exemple de l'échec des défenses de l'organisme à limiter l'infection

- Le malade A a présenté une pathologie pulmonaire chronique obstructive et un emphysème. En raison des lésions anatomiques et des cicatrices pulmonaires l'infection n'a pas pu être erradiquée. Une réponse systémique efficace associée à l'utilisation d'une thérapeutique antifongique a permis de circonscrire l'infection au poumon. Les lésions ont évolué localement et ont conduit au décès du malade par insuffisance respiratoire 5 ans après la contamination.
- Le malade B a présenté une histoplasmose généralisée après une phase de développement pulmonaire. L'infection n'a pas pu être circonscrite vraisemblablement à cause de l'importance de l'inoculum inhalé et de quelques déficiences méconnues ou transitoires des défenses de l'hôte. En cas d'histoplasmose généralisée l'immunité cellulaire de type T est déficiente mais on ne peut préciser si c'est la cause ou le résultat de l'infection. Une des manifestations de la forme disséminée est l'apparition d'ulcérations de la muqueuse buccale. Les ulcérations muqueuses sont souvent le seul témoignage de la maladie. Ce tropisme particulier d'*H. capsulatum* n'est pas élucidé et s'il n'est pas spécifique de la maladie c'est un élément diagnostic important. L'histoplasme peut se localiser dans de nombreux autres organes comme la moelle et les surrénales avec un risque d'insuffisance endocri-

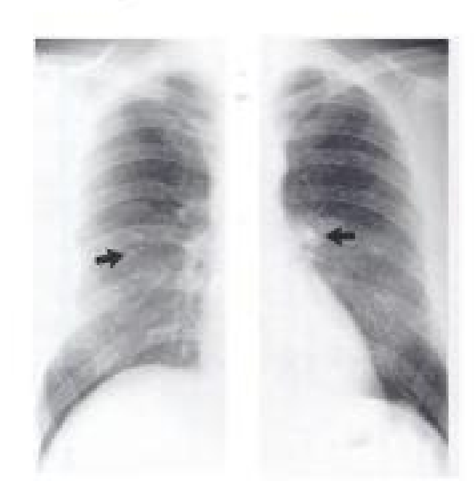


Figure 46.1. Radio de thorax révélant des calcifications pulmonaires et des ganglions médiastinaux correspondant à des séquelles d'histoplasmose.

Tableau 46.2. Mycoses systémiques causées par des pathogènes non opportunistes

Maladie	Agent fongique	Epidémiologie	Symptomatologie	Histologie	Thérapeutique
Histoplasmose	*H. capsulatum* : champignon dimorphique ; phase filamenteuse dans l'environnement ; phase levuriforme dans les tissus, levures bourgeonnantes présentes dans les cellules phagocytaires	Endémique aux Etats-Unis, vallées de l'Ohio et du Mississippi ; autres répartitions mondiales ; présent dans les sols souillés par les déjections d'oiseaux ou de chauve-souris	Peu symptomatique dans près de 90% des cas ; en zone d'endémie, la plupart des habitants ont des séquelles radiologiques témoignant d'une infection ancienne (par exemple calcifications) bien que l'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédents d'histoplasmose symptomatique ; ces malades devraient être traités ; il faut souligner que ces personnes risquent une évolution chronique de la maladie à bas bruit	Les levures sont retrouvées dans les histiocytes ; on note la présence de granulomes épithélioïdes	Le kétoconazole est le traitement de choix (NdT actuellement l'itraconazole est préféré au kétoconazole) ; l'amphotéricine B est utilisé en cas d'échec ou pour les formes rapidement évolutives
Blastomycose	*Blastomyces dermatitidis* : champignon dimorphique ; forme levure dans les tissus, présente habituellement dans des micro-abcès, bourgeonnements à bases larges	Cas sporadiques dans toute l'Amérique du Nord	Atteinte pulmonaire, cutanée et médullaire ; formes disséminées uro-génitales pouvant se localiser à différents organes ; comme d'autres champignons responsables de formes disséminées, *Blastomyces* est inhalé et dissémine à partir des poumons ; toutefois, dans les formes disséminées, le poumon est le plus souvent non infecté	Grosses levures caractérisées par un bourgeonnement à base large, elles sont retrouvées dans des micro-abcès et au sein de granulomes	Mêmes thérapeutiques que pour l'histoplasmose
Coccidioïdomycose	*Coccidioides immitis* : champignon dimorphique ; dans les tissus il est sous forme de sphérules (10 à 70 µm de diamètre) remplies d'endospores	Sud-Ouest des Etats-Unis et différentes régions d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud ; des tempêtes de sable peuvent être responsables d'épidémies	Asymptomatique dans environ 60% des cas ; pour les 40% symptomatiques, les manifestations cliniques vont du syndrome grippal à la pneumonie aiguë avec une possible dissémination à d'autres organes comme le SNC ; les sujets à peau brune (Africains, Orientaux) ont un plus grand risque de développer une forme disséminée	Sphérules et endospores retrouvées au sein d'un granulome cellulaire purulent	En l'absence d'atteinte méningée le kétoconazole peut être proposé ; en cas d'atteinte méningée il est recommandé d'utiliser de l'amphotéricine B par voie parentérale et par instillation directe dans le SNC ; le fluconazole serait efficace en cas d'atteinte du SNC
Paracoccidioïdomycose	*Paracoccidioides brasiliensis* : champignon dimorphique ; dans les tissus se présente sous forme de levure à bourgeonnements multiples	La plupart des pays d'Amérique du Sud et différentes régions d'Amérique Centrale : l'infection est significativement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes	L'atteinte pulmonaire est le plus souvent inapparente comme pour la blastomycose ; des ulcérations buccales, nasales et parfois digestives signent la dissémination	Très proche de celle observée pour la blastomycose	Le kétoconazole est l'agent thérapeutique de choix ; en cas d'échec on utilise l'amphotéricine B

nienne (maladie d'Addison), complication également observée en cas de tuberculose disséminée. Ce malade a été traité par kétoconazole et se porte bien. En général, lorsque l'histoplasmose disséminée est diagnostiquée précocement et survient chez un hôte non immunodéprimé, le pronostic est bon.

- Le malade C présentait une infection pulmonaire suraiguë vraisemblablement parce qu'il avait été sensibilisé antérieurement et avait inhalé un très fort inoculum. Les lésions pulmonaires étaient vraisemblablement le résultat de l'infection fongique et de la réaction inflammatoire, plus sévère à cause de la sensibilisation antérieure.
- Le patient D était malade du SIDA. A cause de son déficit immunitaire cellulaire T, il est mort d'une infection suraiguë qui a disséminé à tous les organes malgré une thérapeutique intensive par amphotéricine B. Ceci souligne la relation nécessaire entre les défenses de l'hôte et la chimiothérapie pour obtenir une efficacité thérapeutique. L'histoplasmose disséminée survient en cas de SIDA soit au cours d'une infection acquise récemment soit par réactivation d'une infection ancienne. Comme le bacille de la tuberculose, *H. capsulatum* peut rester quiescient plusieurs années dans le système réticulo-endothélial et se réactiver lors d'une atteinte sévère des défenses de l'hôte.

AUTRES MYCOSES SYSTÉMIQUES

La physiopathologie et les manifestations cliniques de l'histoplasmose sont très proches d'autres mycoses systémiques dont la liste figure dans le tableau 46.2 ; celles-ci peuvent être classées comme infections granulomateuses telle que la tuberculose.

LECTURE CONSEILLÉE

Bradsher DA. Blastomycosis. Inf Dis Clin North Am 1988;2:877-898. Stevens DA. Coccidioidomycosis, a text. New York: Plenum Medical Book Co., 1983. Wheat JL. Histoplasmosis. Inf Dis Clin North Am 1988;2:841-860.

Mycoses systémiques dues à des champignons opportunistes

47

Gerald Medoff et George S. Kobayashi

Plus les micro-organismes infectieux sont pathogènes moins l'hôte doit y être susceptible pour qu'ils entrainent une maladie. Les champignons que nous allons décrire ne sont pas très pathogènes, aussi, pour qu'ils entrainent une maladie, l'hôte infesté doit-il avoir une diminution de ses défenses. La compréhension des mécanismes mis en jeu en cas d'infection fongique opportuniste, doit permettre de limiter, ou de supprimer, les facteurs prédisposants. Si ces facteurs ne sont pas pris en considération, le pronostic en est d'autant plus péjoratif.

Les malades à risque sont les cancéreux, les transplantés, les sidéens, les brûlés, les convalescents d'interventions chirurgicales, les traumatisés et les malades porteurs de cathéters veineux ou artériels. Sont aussi à risque les malades qui ont reçu une antibiothérapie à large spectre et dont la flore bactérienne digestive a été significativement modifiée. Dans de telles situations, des levures comme *Candida albicans* prolifèrent au détriment des bactéries de la flore normale.

D'après l'observation des cas cliniques, le principal déficit en cause lors de l'infection fongique, est une diminution du nombre des neutrophiles fonctionnels. L'infection est d'autant plus difficile à traiter que le déficit est profond. Les prématurés et les personnes âgées sont des terrains à risque d'infections fongiques graves. La plupart des champignons opportunistes responsables des mycoses sytémiques sont ubiquitaires. Ils font partie de la flore de l'organisme ou sont inhalés ou ingérés à partir de l'environnement.

CAS CLINIQUE : UNE INFECTION ENDOGÈNE

Une femme de 19 ans, Mme J, a pour antécédent un accident de vélo qui a entrainé une quadriplégie par lésion de la moelle épinière au niveau cervical. Son état a nécessité une pose de cathéter urinaire, à l'origine de nombreuses infections urinaires. Celles-ci ont été traitées par différents antibiotiques à large spectre. Elle a aussi présenté des épisodes de candidoses buccales, périnéales et vaginales.

Au moment de l'admission elle présentait des signes évidents d'infection urinaire avec des urines troubles et de la fièvre. Après 10 jours d'hospitalisation une urographie intraveineuse mettait en évidence une augmentation du rein gauche avec dysfonctionnement et faible excrétion urinaire.

L'examen microscopique du culot de centrifugation des urines ainsi que l'examen histologique d'une biopsie rénale mettaient en évidence des levures bourgeonnantes, des pseudofilaments, des filaments ; ceci a permis de faire rapidement le diagnostic d'infection candidosique. Des tests complémentaires de laboratoire ont identifié la levure comme C. albicans. *De même, les hémocultures réalisées lors d'épisodes fébriles ont également isolé* C. albicans.

Les *Aspergillus* font partie des champignons filamenteux ubiquitaires (moisissures). Ils sont facilement isolés de l'air, du sol et des plantes en décomposition. L'espèce la plus pathogène est *A. fumigatus*, mais d'autres espèces sont aussi pathogènes. Ils ne font pas partie de la flore normale de l'organisme et normalement ne se développent pas dans les tissus. L'aspergillose invasive se développe chez les malades sévèrement immunodéprimés et particulièrement chez ceux qui présentent une neutropénie comme Mr S. La contamination est habituellement pulmonaire ou sinusienne, ce qui fut probablement le cas dans notre exemple. Les lésions radiologiques peuvent correspondre à des lésions localisées, une atteinte lobaire, un développement cavitaire sous forme de masse pseudo-tumorale ou aspergillome (figure 47.2). Les malades atteints d'aspergillose invasive peuvent présenter également des abcès cérébraux, des lésions nécrotiques cutanées, des atteintes médullaires, hépatiques et respiratoires.

Aspergillus peut être aussi responsable d'atteintes non infectieuses, allergiques voire asthmatiques provoquées soit par l'inhalation de spores ou soit par la colonisation de l'arbre bronchique (aspergillose bronchique allergique). Les *Aspergillus* peuvent aussi être à l'origine de toxines métaboliques telle que l'aflatoxine, substance hépatotoxique et carcinogène. Le rôle de l'aflatoxine en cancérologie humaine n'a pas été formellement établi.

AUTRES MYCOSES OPPORTUNISTES

Différentes causes d'immunodépression sont à risque d'infections opportunistes dont en particulier les infections fongiques. Les plus fréquentes d'entre elles figurent dans le tableau 47.1. Les infections à zygomycètes ou zygomycoses (phycomycoses) ont deux présentations cliniques principales. La forme rhinocérébrale concerne uniquement les diabétiques et essentiellement ceux atteints de diabète acido-cétosique. Ces malades présentent souvent des infections des sinus, des cellulites périorbitaires (infection du tissu conjonctif périoculaire) et des nécroses tissulaires avec un risque d'atteinte du système nerveux

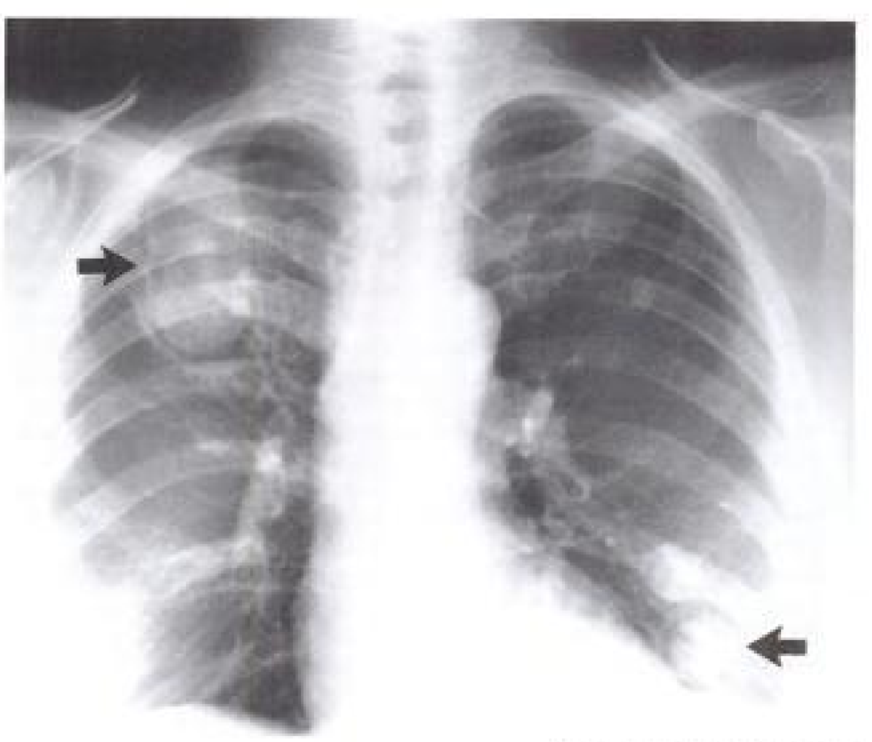
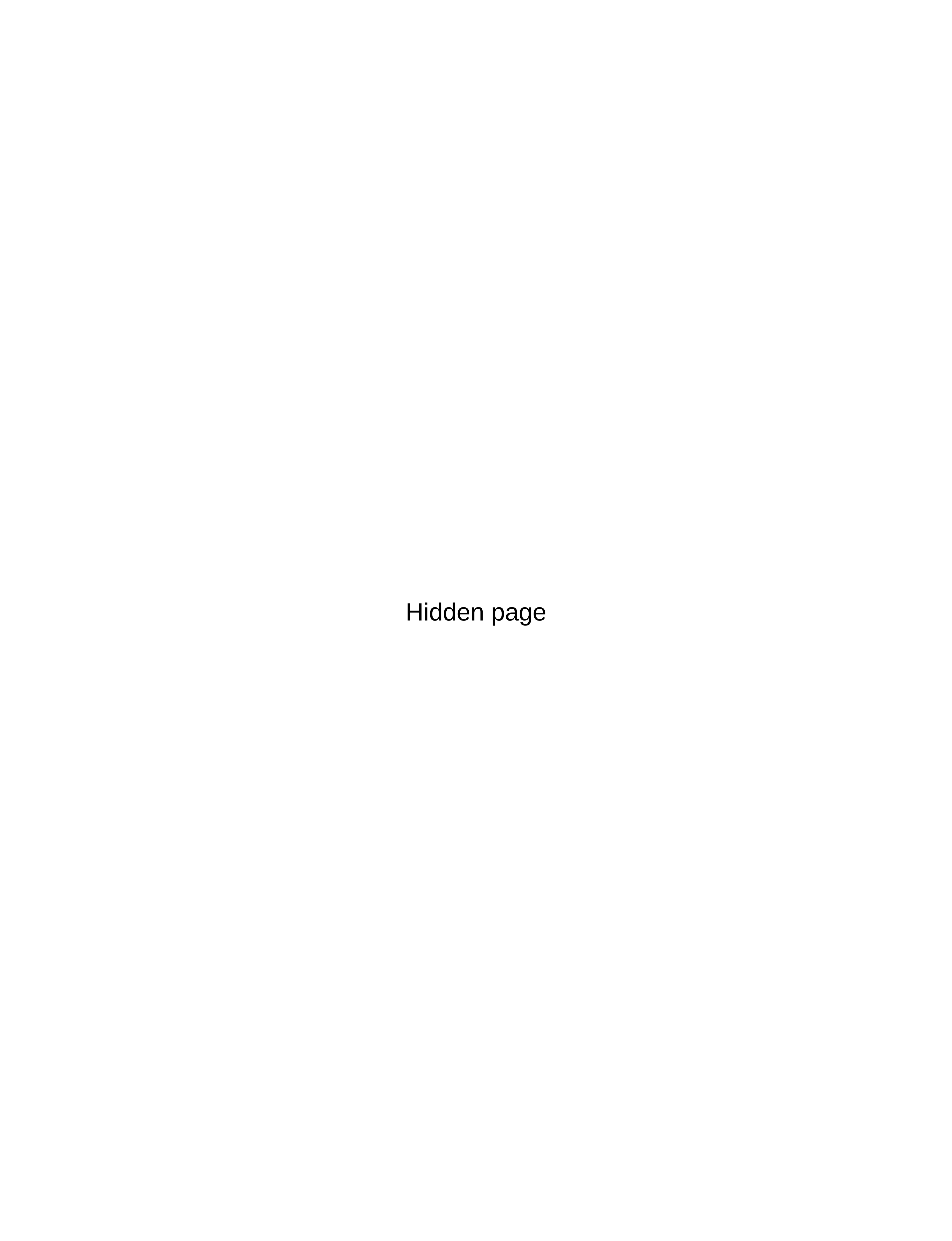


Figure 47.2. Pneumopathie aspergillaire à la radio de thorax. Masse pseudo-tumorale (aspergillome).


Hidden page

Mycoses sous-cutanées, cutanées et superficielles

48

Gerald Medoff et George S. Kobayashi

MYCOSES SOUS-CUTANÉES

Ce type particulier de mycoses atteint les plans sous-cutanés, le derme, et l'épiderme. Les mycoses sous-cutanées naissent dans les tissus profonds et éventuellement gagnent le derme et l'épiderme. La dissémination par voie sanguine est rare ; par contre, les lymphatiques peuvent être envahis avec apparition de ganglions. La plupart de ces mycoses sont tropicales. La sporotrichose est la seule de ces affections qui soit relativement fréquente sous les climats tempérés.

Les mycoses sous-cutanées sont aussi dénommées « mycoses post-traumatiques » à cause de la pénétration de l'agent fongique par des épines ou des échardes. C'est pour cette raison que la sporotrichose est considérée comme un risque particulier pour les jardiniers, les fleuristes et les botanistes amateurs. En plus de leur localisation sous-cutanée, ces mycoses ont certaines caractéristiques communes.

- Réservoir : Ces champignons sont ubiquitaires et habituellement présents dans le sol et/ou la végétation en décomposition.
- Contamination : Habituellement l'interrogatoire retrouve un antécédent traumatique qui a précédé l'apparition des lésions. D'ailleurs, les localisations des lésions correspondent aux parties du corps les plus souvent exposées aux traumatismes comme les jambes, les pieds, les mains, les fesses.
- Evolution : Elle est lente, les lésions apparaissent et se développent sur plusieurs mois. Cette chronicité peut être expliquée par le caractère non invasif des agents fongiques, contre-balancé par la lésion tissulaire traumatique et l'introduction de matériel étranger au sein de la blessure. La malnutrition, fréquente dans les zones d'endémie, doit être aussi un facteur à prendre en compte.
- Diagnostic : Certains de ces agents fongiques sont communément isolés au Laboratoire aussi un isolement unique doit-il être infirmé ou confirmé par d'autres isolements. La présence du champignon à l'histologie est un argument majeur pour le diagnostic.
- Traitement : A part quelques exceptions (sporotrichose, chromoblastomycose), les mycoses sous-cutanées sont difficiles à traiter médicalement et nécessitent le plus souvent une intervention chirurgicale ; la cause de cette mauvaise

réponse thérapeutique restant à préciser. Peut-être ces champignons sont-ils peu sensibles aux antifongiques ou plus vraisemblablement l'inflammation chronique les rend inaccessibles aussi bien aux antifongiques qu'aux défenses de l'hôte.

La sporotrichose sous-cutanée répond à l'iodure de potassium bien que cette substance n'ait aucune activité *in vitro*. L'effet thérapeutique semble être expliqué par une action sur les défenses de l'hôte. Il faut noter que seule la sporotrichose sous-cutanée répond bien à ce traitement.

Différentes infections bactériennes dues par exemple à *Staphylococcus*, *Nocardia*, *Actinomyces* ou des mycobactéries atypiques peuvent être confondues par leurs manifestations cliniques avec des infections fongiques sous-cutanées. En raison de la spécificité de la prise en charge thérapeutique, il est essentiel de connaître la nature de l'agent infectieux en cause. Ceci conduit le plus souvent à une biopsie. En cas de sporotrichose, la culture est plus contributive que la biopsie car le champignon, sous forme levure dans les tissus, est difficile à mettre en évidence à l'histologie. Le tableau 48. 1 résume les caractéristiques essentielles des principales mycoses sous-cutanées.

MYCOSES CUTANÉES OU DERMATOPHYTIES

Les dermatophyties chez l'homme sont constituées par un large groupe d'infections de la peau et de ses annexes (cheveux et ongles) causé par des champignons appelés dermatophytes. Sous leur forme asexuée, selon leur caractéristiques morphologiques et leur type de conidiogénèse, les genres sont dénommés *Microsporum*, *Trichophyton*, et *Epidermophyton*.

Tableau 48.1. Mycoses sous-cutanées

Mycose	Agent(s) fongique(s)	Symptomatologie	Traitement
Sporotrichose	*Sporothrix schenkii*	La sporotrichose lymphangitique sous-cutanée gommeuse systématisée est la forme la plus souvent observée ; la contamination est traumatique ; un petit nodule dur et douloureux apparait au point d'inoculation, il grossit jusqu'à devenir une masse fluctuante qui éventuellement se rompt et s'ulcère ; d'autres nodules apparaissent le long des lymphatiques qui drainent la région concernée ; à leur tour ils deviennent fluctuants et s'ulcèrent ; l'infection s'étend rarement en dehors des lymphatiques loco-régionaux	La solution de iodure de potassium per os est le traitement de choix ; l'amphotéricine B est utilisée pour les formes disséminées aux poumons ou à d'autres organes
Chromoblastomycose	*Fonsecaea pedrosoi* ; et de nombreuses autres espèces	La forme la plus fréquente correspond à des lésions végétatives verruqueuses qui ont un aspect de choux-fleur	Excision chirurgicale et cryothérapie ; la 5-fluoro-cytosine a été utilisée avec succès, mais la réponse varie selon les individus
Autres, par exemple rhinosporidiose, lobomycose, etc.	Nombreuses espèces	Symptomatologie variée : tumeurs sous-cutanées profondes, lésions verruqueuses, polypoïdes, etc...	Excision chirurgicale, médicaments antifongiques

Quelques espèces sont cosmopolites alors que d'autres sont géographiquement limitées à certaines régions du monde. Ces notions sont à nuancer à cause de l'augmentation des échanges internationaux entre les populations.

CAS CLINIQUE

Deux adultes, enseignants volontaires dans une école pour enfants handicapés mentaux, ont consulté leur médecin pour des lésions cutanées bien limitées, squameuses, prurigineuses (Figure 48. 1). L'interrogatoire a pu préciser que ces lésions se sont développées plusieurs semaines après qu'ils aient débuté leur travail. Tous les deux étaient précédemment en bonne santé et n'ont pas eu de contact avec des animaux, domestiques ou sauvages. L'examen microscopique des squames prélevées sur les lésions a permis de mettre en évidence des filaments fongiques (Figure 48. 2) et la culture a permis d'identifier Trichophyton tonsurans.

Une enquête épidémiologique et l'examen clinique de sept élèves a révélé que deux d'entre eux avaient une perte de cheveux (alopécie) en plaques. Pour l'un la lésion du cuir chevelu se présentait comme une teigne typique alors que pour l'autre les lésions étaient très inflammatoires de type kérion (Figure 48. 3). Les cinq autres élèves étaient asymptomatiques en dehors de quelques pellicules. Les cultures de prélèvements de cuir chevelu de deux d'entre eux ont été positives à T. tonsurans.

Il a été demandé aux parents de ces élèves de faire examiner tous les frères et soeurs des enfants par leur médecin de famille. Le frère d'un des élèves asymptomatiques avait une teigne du cuir chevelu et la culture a isolé T. tonsurans. *Tous les enfants atteints ainsi que les deux adultes ont été traités par griséofulvine avec une bonne réponse thérapeutique.*

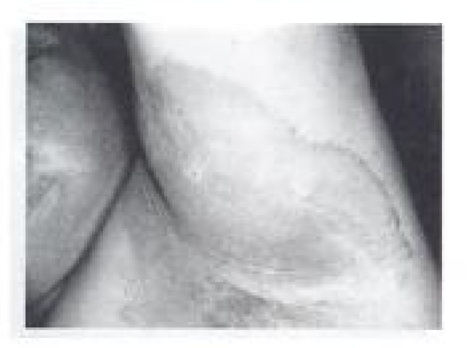


Figure 48.1. Mycose des plis (intertrigo fongique). Remarquer la bordure érythémato-squameuse de la lésion.

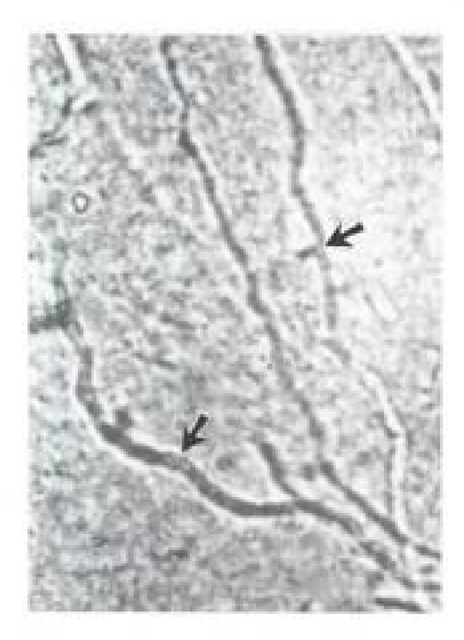


Figure 48.2. Squame issue d'une lésion de dermatophytie, éclaircie par de l'hydroxyde de potasse. Les flèches indiquent des filaments qui témoignent de l'atteinte fongique.

Cet exemple d'une épidémie dermatophytique permet de souligner quelques points :

- Parmi les adultes qui sont en contact étroit avec les enfants comme les nurses, les enseignants pour handicapés, il n'est pas rare de trouver des dermatophyties cutanées lorsque les enfants présentent une épidémie de teigne du cuir chevelu ; les deux types de lésions étant causés par le même dermatophyte.
- Les manifestations cliniques de l'infection sont variées. Pour cinq enfants présentant des pellicules, deux étaient porteurs du dermatophyte. Parmi les deux enfants symptomatiques, l'un présentait une teigne du cuir chevelu et l'autre une forme inflammatoire de type kérion.
- La teigne du cuir chevelu est une pathologie fréquente pour les pédiatres. A la puberté elle disparait spontanément, traitée ou non traitée. Chez les adultes, les teignes du cuir chevelu sont rares. En général, les personnes atteintes ont un contact étroit avec des enfants infectés ou des animaux symtomatiques.

RÉSERVOIR

Selon les espèces, les dermatophytes ont des niches écologiques différentes. Les espèces fréquemment isolées du sol sont dénommées géophiles. D'autres espèces, souvent isolés d'animaux domestiques ou sauvages, sont dénommées zoophiles. Une troisième catégorie, retrouvée presque exclusivement chez l'homme ou dans son habitat, est dénommée anthropophile.

L'identification de l'espèce est essentielle pour rechercher l'origine de la contamination. De plus, celle-ci a une valeur pronostique. Les dermatophytes anthropophiles sont responsables d'infections chroniques qui peuvent être difficiles à traiter. Les espèces géophiles et zoophiles sont à l'origine de lésions plus inflammatoires qui peuvent guérir spontanément.

Les dermatophytes ne font pas partie de la flore cutanée normale. Bien qu'ils soient parfois isolés de prélèvements inter-orteils systématiques, ces champi-

Introduction à la parasitologie 49

Donald J. Krogstad

Dans les pays développés, la parasitologie est considérée comme une discipline à la fois étrange et exotique -»maladies des vers, maladies bizarres...». Bien que les maladies parasitaires soient surtout fréquentes dans les pays en voie de développement, elles sont tout de même présentes et en recrudescence (le plus souvent sous leur forme asymptomatique) dans les pays industrialisés (tableau 49.1).

Certaines sont des zoonoses, elles sont communes à l'homme et à d'autres mammifères, aux oiseaux, voire aux reptiles (voir chapitre 69 et paradigme, chapitre 27). Parfois, le parasite a besoin à la fois de l'homme et de l'animal pour que son cycle puisse se réaliser. Par exemple, le cycle du taenia du boeuf nécessite l'infection de l'homme et du bétail. Dans d'autres cas, des parasites animaux infestent l'homme mais ne peuvent plus acomplir leur cycle. C'est le cas de la bilharziose des canards responsable de la dermatite des nageurs. Le parasite meurt sans accomplir son cycle, l'homme est une « impasse parasitaire ».

Comme pour d'autres agents infectieux il faut savoir que l'infection n'est pas toujours synonyme de maladie. Par exemple, aux Etats Unis (NdT : et également en France), de nombreux adultes sont infectés par *Toxoplasma gondii* comme l'indique la prévalence élevée des sérologies toxoplasmiques positives. Toutefois seules quelques personnes feront la maladie. De même les personnes parasitées par un petit nombre de vers intestinaux sont classiquement asymptomatiques. Ceci est particulièrement évident dans le cas de l'ankylostomiase, responsable d'une anémie de spoliation par hématophagie et microtraumatismes intestinaux. Un ver occasionne une perte minime de sang (0,003-0,15 ml/jour) ; en conséquence la gravité de la parasitose est directement en relation avec le nombre de vers présents.

Tableau 49.1. Prévalences estimées des infections parasitaires dans le monde.

Toxoplasmose	1-2 billions
Ascaridiose	1 billion
Ankylostomose	800-900 millions
Amibiase	200-400 millions
Bilharzioses	200-300 millions
Paludisme	200-300 millions
Filarioses	250 millions
Giardiose	200 millions
Oxyurose	60-100 millions
Anguillulose	50-80 millions
Dracunculose	20-40 millions
Trypanosomiase	15-20 millions
Leishmaniose	1-2 millions

A la différence de la plupart des bactéries ou des virus qui sont responsables de pathologies aiguës, les parasitoses sont le plus souvent des pathologies chroniques, rarement foudroyantes, même en l'absence de traitement. Toutefois, il existe des exceptions majeures comme le paludisme à *Plasmodium falciparum* qui peut être rapidement fatal. D'autres parasitoses habituellement « mineures » peuvent être à l'origine de formes disséminées létales chez les malades immunodéprimés (par exemple la toxoplasmose).

Définitions

Protozoaires. Les protozoaires sont des êtres unicellulaires eukaryotes responsables de parasitoses chez l'homme. Ce sont les agents de l'amibiase, de la giardiase (NdT : synonyme de lambliase), du paludisme, de la cryptosporidiose, de la leishmaniose, de la trypanosomiase. Chez l'hôte, certains protozoaires sont intracellulaires (globules rouges pour le paludisme; macrophages pour la leishmaniose), d'autres sont extracellulaires (lumière intestinale pour l'amibiase et la giardiase ; alvéoles pulmonaires pour la pneumocystose, dont l'agent est actuellement considéré comme un champignon).

Les protozoaires qui infectent le sang et les organes profonds sont le plus souvent intracellulaires et incapables de résister au milieu extérieur. En conséquence ils sont habituellement transmis d'un hôte à l'autre par la piqûre d'arthropodes. Citons par exemple les *Plasmodium* du paludisme qui sont transmis par les moustiques. A l'inverse, les protozoaires intestinaux extracellulaires sont transmis le plus souvent par contamination féco-orale. Ces parasites ont classiquement un stade actif nommé trophozoïte, forme de développement et de multiplication, et un stade latent ou kystique qui résiste à la dessication et à l'acidité gastrique, c'est la forme de survie qui permet le passage d'un hôte à l'autre.

Helminthes. Les helminthes ou vers sont des êtres multicellulaires (métazoaires) considérablement plus nombreux que les protozoaires. Parmi ceux-ci citons un nématode intestinal (*Ascaris lumbricoides*) qui ressemble à un ver de terre. Il existe de nombreux vers très différents comme les cestodes, les ankylostomes, les oxyures, les trichocéphales. Du fait de leur grande taille les helminthes restent extracellulaires. Ils sont parfois retrouvés dans les tissus dans une structure dénommée kyste.

La plupart des helminthes parasitent le tube digestif mais quelques-uns, et non des moindres, peuvent se localiser dans des organes profonds et entraîner une pathologie à la fois intestinale et des tissus profonds. La contamination peut se faire par morsures d'insectes, par voie orale ou encore par pénétration transcutanée de peau saine.

Vecteurs. Un vecteur est un être vivant qui transmet la maladie. Un des exemples les plus connus est celui du moustique *Anopheles* femelle qui transmet le paludisme. D'autres vecteurs importants sont les mouches tsé-tsé - pour la maladie du sommeil (NdT : trypanosomiase africaine) - les simulies - pour la cécité des rivières (NdT : onchocercose) - les punaises - pour la maladie de Chagas (NdT trypanosomiase américaine)- les tiques -pour les babésioses-. La plupart des vecteurs sont des arthropodes tels les moustiques, les simulies, les acariens. Les arthropodes peuvent être les vecteurs non seulement de parasites mais aussi de bactéries (responsables par exemple de la borréliose de Lyme, de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses) et de virus (par exemple l'encéphalite à tique).

Réservoirs. Les réservoirs sont les sources des parasites dans l'environnement. Ce peut être des animaux (par exemple les cochons pour la trichinose et le

téniasis du porc, les boeufs pour le téniasis du boeuf), le sol (ascaridiase et ankylostomiase) ou encore les hommes infestés (paludisme, amibiase).

CONTAMINATION

Une des caractéristiques des parasites est la multitude des possibilités de pénétration chez leurs hôtes. La plupart du temps la pénétration se fait par ingestion ou par voie transcutanée. L'eau et les aliments jouent un grand rôle dans la transmission, tout comme les conditions d'hygiène. Ces facteurs sont particulièrement impliqués pour les parasitoses dues à des transmissions oro-fécales et transcutanées. Pour les parasitoses transmises par les arthropodes l'eau stagnante est un élément essentiel au développement des vecteurs. Il faut savoir que le paludisme peut être contracté par une unique piqûre de moustique infecté, par exemple lors d'une escale d'aéroport dans une zone d'endémie.

DÉVELOPPEMENT ET MULTIPLICATION

Bien que parfois certaines parasitoses puissent être contractées lors de l'ingestion de seulement quelques oeufs ou kystes, un inoculum plus fort est souvent nécessaire. Sa taille a pu être déterminée par l'étude d'infections expérimentales sur des volontaires sains ou des animaux. Ces données sont habituellement en corrélation avec les extrapolations effectuées d'après les études épidémiologiques. Par exemple, un inoculum important est nécessaire pour déterminer une amibiase. Dans quelques cas, comme pour l'ascaridiase, plus l'inoculum est fort, plus la maladie est sévère.

Espèces et tropisme tissulaire

Le cycle parasitaire dépend de l'espèce et du tropisme tissulaire, facteurs qui conditionnent les organes et tissus de l'hôte où le parasite peut survivre. Toutefois on connait peu cet aspect essentiel du parasitisme. Par exemple on ne sait pas pourquoi les larves de *Strongyloides* pénètrent la paroi intestinale alors que celles d'ankylostomes restent dans la lumière. De même on n'explique pas pourquoi le ténia du porc peut être responsable de cysticercose (atteinte parasitaire tissulaire) alors que cette complication n'existe pas pour le ténia du boeuf. Des études ont révélé que ce tropisme pourrait être en relation avec des récepteurs cellulaires spécifiques présents sur certains types de cellules et non sur d'autres. Par exemple, le facteur Duffy, récepteur de surface des globules rouges, est indispensable à la pénétration d'une des espèce de *Plasmodium* responsable de paludisme (*P. vivax)* ; c'est la raison pour laquelle l'absence de facteur Duffy (Africains noirs) entraîne une résistance à l'infection par *P. vivax*.

La température est aussi un facteur essentiel qui conditionne la capacité du parasite à infecter et à entrainer une pathologie chez l'hôte. Par exemple, *Leishmania donovani*, qui se multiplie bien à 37°C, est responsable de la leishmaniose viscérale ou kala-azar, parasitose qui atteint la moelle osseuse, le foie et la rate. A l'opposé, *L. tropica* qui se multiplie bien à 25-30°C et faiblement à 37°C est responsable d'une atteinte cutanée. Pour beaucoup de parasites, des variations de température sont suffisantes pour induire le passage d'un stade parasitaire à un autre lors du cycle. Par exemple, les leishmanies produisent des protéines de choc thermique (heat-shock proteins) lors de leur transfert de l'insecte au corps humain (passage d'une température de 25°C à 37°C). Cet événement est essentiel pour le passage du stade parasitaire présent chez l'insecte à celui présent chez l'homme (ceci peut être comparé au passage de la forme mycélienne à la forme levure pour les champignons dimorphiques).

dans les muscles squelettiques. Par contre les localisations au système nerveux central peuvent être responsables d'hydrocéphalies par blocage de la circulation du liquide céphalorachidien ou de lésions par tumeurs cérébrales.

De même, la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) est responsable souvent de lésions cutanées caractéristiques au moment de l'infestation. Ces manifestations conduisent à un diagnostic rapide pour les jeunes enfants sinon le diagnostic est porté plusieurs années plus tard. Les malades présentant une atteinte chronique ont des lésions neurologiques qui conduisent à une distension majeure de l'oesophage ou du colon ainsi qu'à des troubles de la conduction cardiaque. Heureusement, la plupart des personnes parasitées ne développent pas de telles complications. Toutefois on n'a pas clairement défini les facteurs de risque qui exposent à ces complications tardives.

CONNAITRE LES CYCLES PARASITAIRES PEUT AIDER AU DIAGNOSTIC

La connaissance des cycles parasitaires est souvent une aide au diagnostic (Figure 49.1). Par exemple, dans le cycle de l'ankylostome, les femelles adultes vivent dans la lumière intestinale. On peut donc déduire que les oeufs seront retrouvés dans les selles, ce qui est effectivement le cas. En conséquence le diagnostic d'ankylostomiase peut être porté par l'examen parasitologique des selles qui est un examen performant et sensible. A l'inverse cet examen n'a qu'un intêret limité en cas d'anguillulose (infection à *Strongyloides*) puisque les femelles sont dans la paroi intestinale et que les oeufs sont rarement émis dans la lumière intestinale. Ceci explique qu'ils ne soient que rarement retrouvés à l'examen parasitologique des selles.

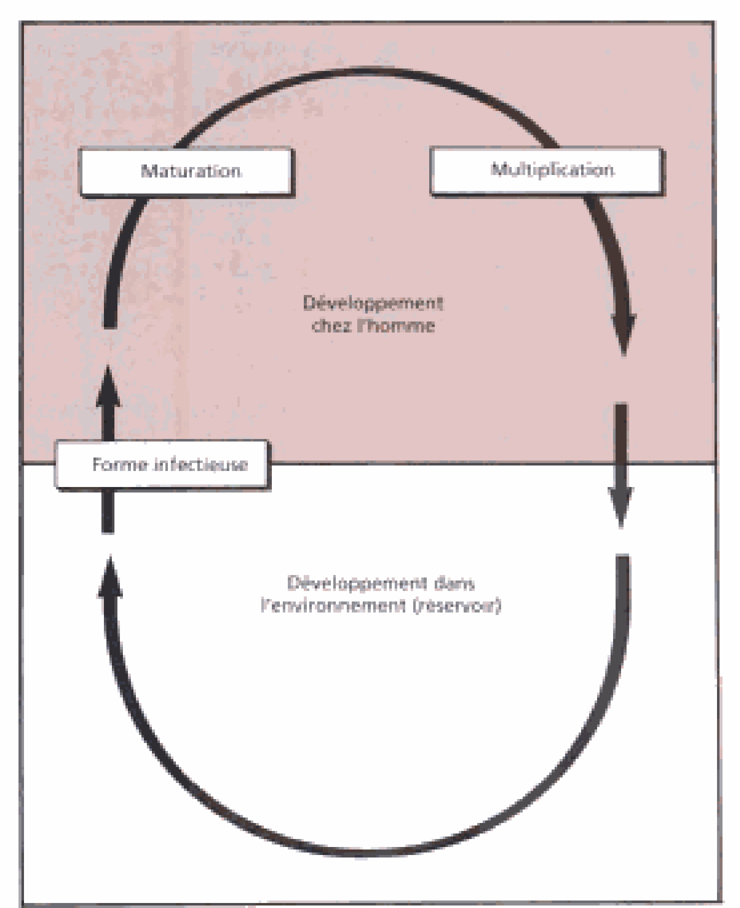


Figure 49.1. Modèle théorique de cycle parasitaire. Les stades parasitaires chez l'homme figurent dans la partie supérieure du diagramme. Les stades qui s'accomplissent en dehors de l'homme (chez l'animal ou dans l'environnement) figurent dans la partie inférieure. Après que le parasite se soit développé dans l'environnement (suivre la flèche du schéma dans le sens des aiguilles d'une montre), il devient infectieux, pénètre l'homme, atteint un stade mature, se multiplie. Finalement, il termine son cycle par une transformation en une forme infectieuse qui est soit libérée dans l'environnement soit reprise par un vecteur.

CONTRAINTES DE L'ENVIRONNEMENT ET PARASITOSES

La connaissance des cycles parasitaires explique le plus souvent pourquoi une parasitose est présente dans une zone géographique et non dans une autre (Tableau 49.2). Par exemple, la transmission des schistosomiases dépend d'un escargot, hôte intermédiaire, absent en Amérique du Nord et en Europe. Dans ces pays les oeufs émis dans l'environnement par les malades ne peuvent être à l'origine de formes parasitaires infestantes puisque la maturation parasitaire qui nécessite le passage par l'escargot ne peut se faire. Ainsi les schistosomiases ne sont pas endémiques aux Etats-Unis et ne le seront pas tant que l'hôte intermédiaire sera absent de l'environnement et ceci quel que soit le nombre de bilharziens qui immigrent aux Etats-Unis. Par contre, les moustiques du genre *Anopheles* responsables de la transmission du paludisme sont présents aux Etats-Unis. Aussi les immigrés récents ou les voyageurs qui ont été impaludés dans des zones d'endémies peuvent être à l'origine de la contamination de moustiques indigènes. Ce processus a été constaté après la deuxième guerre mondiale, à la suite de la guerre de Corée et de la guerre du Vietnam. C'est pourquoi dans les régions d'Amérique où la densité d'*Anopheles* est particulièrement élevée, une surveillance vis-à-vis du paludisme est instituée en cas d'immigration massive de populations issues de zones d'endémies palustres.

Tableau 49.2. Origine géographique des parasitoses

Parasitoses autochtones aux Etats-Unis	Parasitoses importées
Helminthiases digestives	
Ascaris lumbricoides (ascaris)	*Ancylostoma braziliensis* (ankylostome)
Enterobius vermicularis (oxyure)	*Schistosoma mansoni* (bilharziose)
Trichuris trichuria (trichocéphale)	*Schistosoma hematobium*
Strongyloides stercoralis (anguillule)	*Schistosoma japonicum*
Necator americanus (ankylostome)	
Taenia saginata (ténia du boeuf)	
Taenia solium (ténia du porc)	
Diphyllobothrium latum (botriocéphale)	
Hymenolepis nana (hyménolépis)	
Toxocara canis, cati (*Larva migrans* viscérale)	
Trichinella spiralis (trichine)	
Echninoccocoses	
Echinococcus granulosus	*Echinococcus multilocularis*
Filarioses	
Dirofilaria immitis (filariose canine)	*Wuchereria bancrofti*
	Brugia malayi
	Onchocerca volvulus
	Loa loa
	Dracunculus medinensis
Distomatoses	
	Paragonimus westermani (distomatose pulmonaire)
	Clonorchis sinensis (distomatose hépato-biliaire)
Protozooses	
Entamoeba histolytica (amibiase)	*Plasmodium vivax, falciparum, ovale, malariae*
Giardia lamblia (giardiase)	*Leishmania donovani, tropica*
Toxoplasma gondii (toxoplasmose)	*Balantidium coli* (balantidiose)
Babesia microti (babésiose)	*Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas)
Pneumocystis carinii (pneumocystose)	*Trypanosoma brucei* (maladie du sommeil)
Trichomonas vaginalis (trichomonose)	
Naegleria fowleri (ménigo-encéphalite)	
Cryptosporidium (cryptosporidiose)	

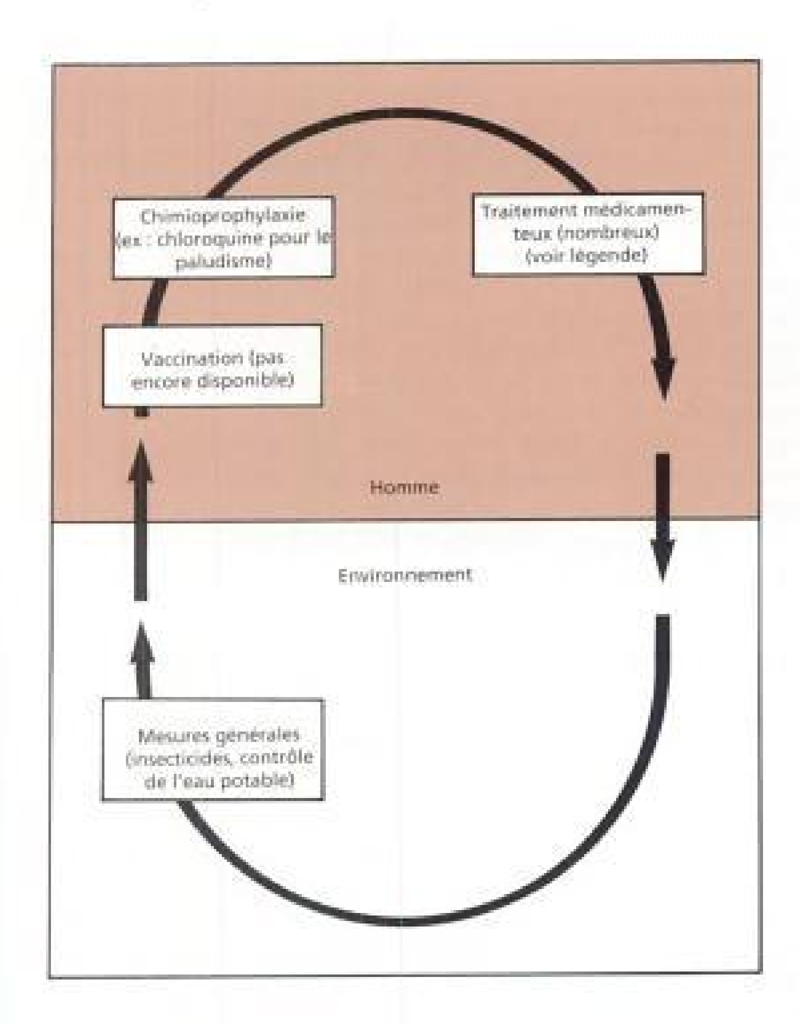


Figure 49.2. Moments du cycle où des mesures de lutte peuvent être instituées. Les mesures de lutte doivent interférer avec la multiplication ou la survie du parasite en dehors de l'homme. Pour limiter les parasitoses il faut réduire les formes infectieuses auxquelles les populations sont exposées. L'immunisation (vaccination) prévient la maladie en inhibant ou en détruisant le parasite après qu'il a pénétré l'hôte (ou lors de sa multiplication). La chimioprophylaxie inhibe la multiplication du parasite. Ni l'immunisation, ni la chimioprophylaxie ne préviennent la pénétration du parasite. Les thérapeutiques médicamenteuses sont utiles pour les malades présentant des parasitoses manifestes dont certaines peuvent être fatales.

Tableau 49.3. Modes de contaminations de différentes parasitoses

Homme à homme	Animal à homme
Par voie oro-fécale	
Cryptosporidiose	Cryptosporidiose
Amibiase	Toxoplasmose
Giardiase	*Larva migrans* viscérale
Anguillulose[a]	Échinococcose
Ascaridiose[b]	
Trichocéphalose[b]	
Par pénétration trans-cutanée	
Anguillulose	*Larva migrans* cutanée (ankylostomes de chiens ou de chats)
Ankylostomose	
Par l'intermédiaire d'un vecteur	
Filarioses lymphatiques	Trypanosomiases (maladie du sommeil, maladie de Chagas)
Onchocercose	Leishmanioses
Paludisme	
Leishmanioses	
Par cuisson insuffisante des aliments	
	Ténia du boeuf (*Taenia saginata*)
	Ténia du porc (*Taenia solium*)
	Ténia du poisson (*Diphyllobothrium latum*)
	Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*)

[a] Habituellement la contamination est trans-cutanée
[b] Nécessite une période de maturation dans le milieu extérieur pour que les oeufs acquièrent leur pouvoir infectieux.

La plupart des thérapeutiques antiparasitaires visent à prévenir les complications systémiques des infections chroniques (telles que l'hypertension portale de la bilharziose ou les lésions de la cysticercose) dues le plus souvent aux réactions de l'hôte. Par ailleurs, les manifestations locales (telles que l'élimination des oeufs de schistosomes, d'oeufs ou d'anneaux de taenia dans les selles) sont relativement bien tolérées. D'autres thérapeutiques visent à traiter des complications aiguës -glucose par voie veineuse en cas de coma hypoglycémique lors du paludisme à *P. falciparum* ou corticoïdes en cas d'inflammation sévère, cardiaque ou cérébrale lors de trichinose.

Au cours des 5-10 dernières années, quelques nouveaux antiparasitaires, constituant une avancée thérapeutique significative, sont apparus ; citons le praziquantel pour traiter la cysticercose et les bilharzioses, l'ivermectine pour traiter l'onchocercose (Chapitre 53), et, semble-t-il, l'α-difluorométhylornithine (DFMO) pour traiter la trypanosomiase africaine (Chapitre 50). Pour toutes ces parasitoses les médicaments précédemment disponibles étaient toxiques et souvent inefficaces. Avant l'utilisation du praziquantel pour traiter la cysticercose (forme tissulaire du téniasis du porc) il n'y avait pas de traitement médical disponible.

Immunité et immunisation

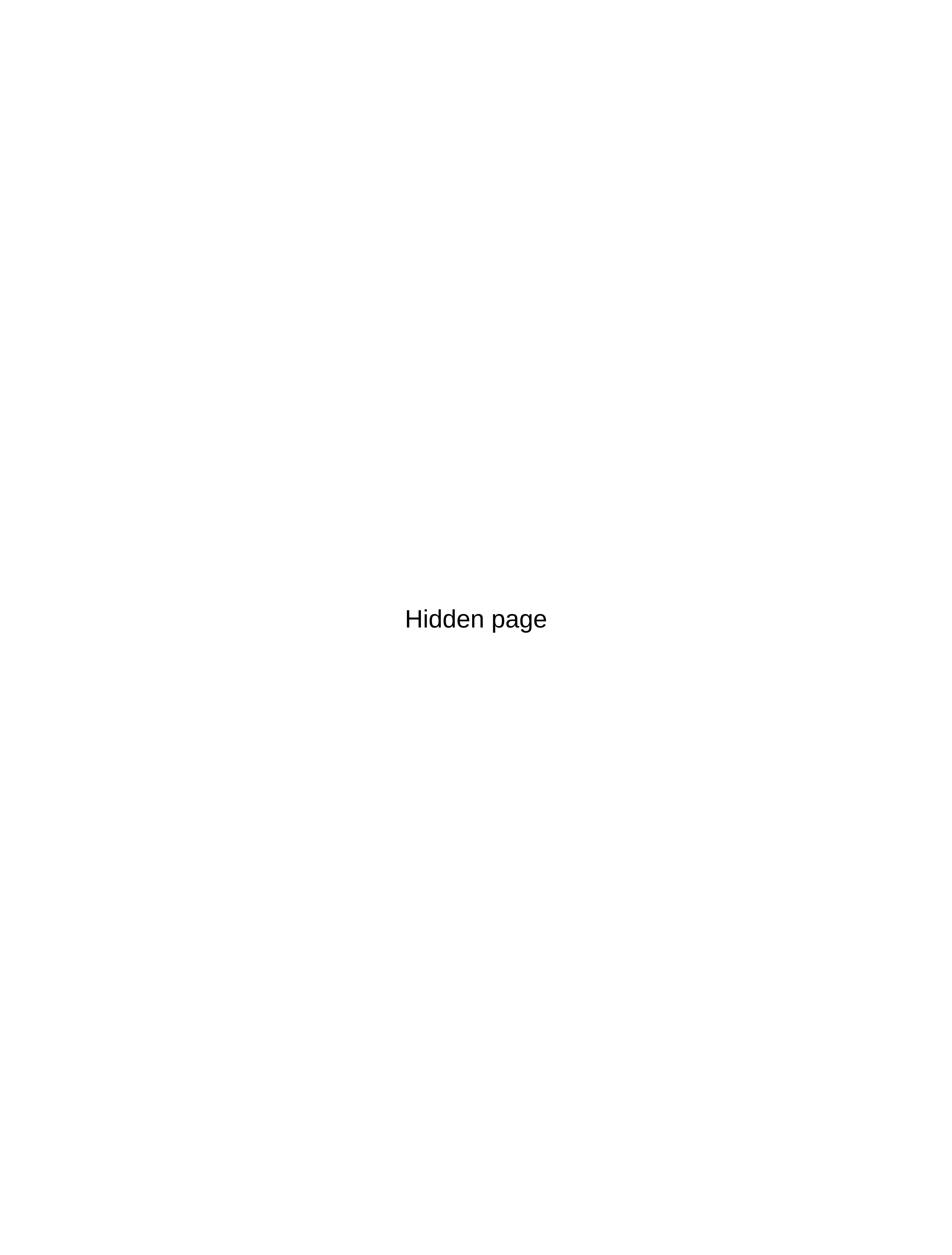
UN PROBLÈME ESSENTIEL : L'ÉCHAPPEMENT PARASITAIRE À LA RÉPONSE IMMUNITAIRE DE L'HÔTE

La plupart des parasites sont pathogènes en raison de leur capacité à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Ceci limite l'intérêt d'éventuels vaccins. Les schistosomes se couvrent des antigènes de l'hôte. Les anticorps circulants (produits naturellement ou après vaccination) qui ne les reconnaissent pas comme étrangers sont donc inefficaces. Les trypanosomes utilisent une autre stratégie, ils modifient régulièrement leurs antigènes de surface (voir chapitre 50 et paradigme, voir chapitre 14). Lorsque l'hôte a développé une réponse immunitaire efficace vis-à-vis d'un antigène donné, des clones de trypanosomes qui expriment d'autres antigènes de surface émergent, ce qui conduit à la persistance de parasitémies élevées. La mise au point d'un vaccin contre des antigènes aussi variés semble fort improbable.

ANTIGÈNES SPÉCIFIQUES DE STADES PARASITAIRES ET VARIATIONS ANTIGÉNIQUES - DIFFICULTÉS VACCINALES

Au cours des différents stades de leurs cycles les parasites présentent classiquement différents antigènes de surface de nature protéiques ou polysaccharidiques. La plupart de ces composants sont antigéniques, chaque stade parasitaire correspondant à des caractéristiques immunologiques différentes. Par exemple, pour le paludisme, la forme infestante inoculée par le moustique (le sporozoïte) est antigéniquement différente de celle qui pénètre les globules rouges. C'est pourquoi une personne immunisée vis-à-vis du stade inoculé par le moutique n'est pas protégée vis-à-vis du stade qui pénètre les globules rouges (le mérozoïte). Par conséquent, pour être efficace, un vaccin devrait être composé des antigènes majeurs des différents stades parasitaires du cycle.

La mise au point de vaccins nécessite la compréhension des mécanismes immunitaires mis en jeu par l'infection parasitaire. Par exemple, certains épitopes des protéines de surface des *Plasmodium* sont des séquences répétées capables d'induire la synthèse d'une grande quantité d'anticorps. C'est seulement ces


Hidden page

(G6PD) et la thalassémie. Dans le cas du déficit en G6PD, l'inhibition du développement parasitaire est due à la diminution de la production de NADPH par la voie des pentoses phosphates qui induit un stress oxydatif.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic biologique du paludisme est posé par l'examen microscopique à l'objectif à immersion d'un frottis sanguin coloré au Giemsa (Tableau 50. 2). La coloration de Wright (NdT non utilisée en France), souvent utilisée par les laboratoires d'hématologie, est une coloration moins performante pour la mise en évidence des parasites. Si la parasitémie est faible, pour augmenter la sensibilité du diagnostic une goutte épaisse pourra être réalisée. Lors de la réalisation de la goutte épaisse, les globules rouges sont lysés, aussi ne peut-on apprécier ni la taille des globules rouges parasités ni la localisation du parasite (au centre ou en périphérie). Autant d'éléments utiles à la détermination des différentes espèces de *Plasmodium*.

Pour des raisons pratiques on peut considérer que les malades présentant un paludisme aigu sont infectés soit par *P. falciparum* soit par *P. vivax*. Ceci repose sur le fait que *P. malariae* donne le plus souvent des formes subaiguës ou chroniques (*P. malariae* peut produire des formes aiguës chez les personnes non immunes), que *P. ovale* est cliniquement très proche de *P. vivax* et que les différencier est généralement inutile. Les caractéristiques morphologiques de *P. vivax* et *P. falciparum* permettent de les distinguer. *P. vivax* infecte les globules rouges jeunes (plus gros que les globules rouges standards) et ceci présentent des granulations éosinophiles (les granulations de Schüffner). *P. falciparum* infecte plus rarement les globules rouges jeunes et ne produit pas de granulation de Schüffner. Reconnaître *P. falciparum* est essentiel parce que c'est l'espèce qui comporte le plus grand risque de décès et que c'est la seule espèce qui puisse être résistante à la chloroquine. (NdT : des résistances à la chloroquine pour *P. vivax* ont été rapportées).

Pour le diagnostic d'accès palustre la sérologie spécifique est de peu d'intérêt. Les anticorps apparaissent 3 à 5 semaines après la survenue des symptômes alors que le traitement doit être institué le jour ou le lendemain de leur apparition. Des études récentes ont démontré que l'hybridation avec des sondes d'ADN peut être utile pour le diagnostic du paludisme (Chapitre 55). La sensibilité de cette technique est comparable à celle de la goutte épaisse. De plus, cette technique nécessite l'utilisation d'isotopes radioactifs, ce qui est un obstacle à son utilisation pour la plupart des pays en voie de développement.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

L'immunité naturelle acquise vis-à-vis du paludisme est imparfaite. Les populations qui vivent toute leur vie dans les zones d'endémie et qui présentent une réponse humorale et cellulaire aux antigènes parasitaires sont quand même infectées régulièrement. Ces infections sont cependant moins sévères que celles qui surviennent chez les personnes non immunes, ce qui est en faveur d'un rôle effectif de l'immunité. Un certain nombre d'auteurs ont démontré que les anticorps antisporozoïtes (forme infectante inoculée par le moustique) ne sont pas suffisamment protecteurs pour éviter l'infection. C'est pour cette raison qu'un vaccin, pour être efficace, devrait probablement agir à la fois sur l'immunité à médiation cellulaire et être constitué d'antigènes correspondant aux différents stades parasitaires. Malheureusement, les recherches concernant l'immunité à médiation cellulaire ne sont pas aussi avancées que celles qui concernent l'immunité humorale. L'avenir nous dira si un tel vaccin est réalisable.

La chloroquine est le médicament antipaludéen le plus utilisé pour la prophylaxie et le traitement. Elle est efficace contre toutes les espèces de

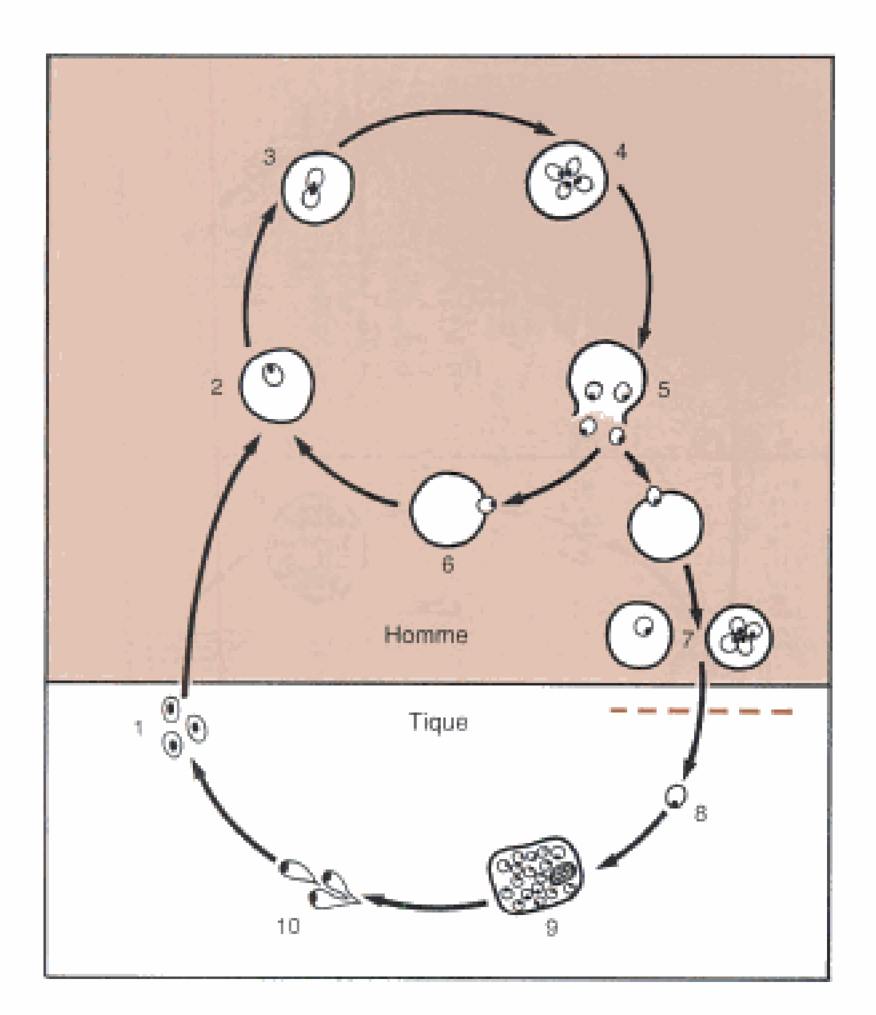


Figure 50.3. Cycles des Babesia. Les formes infectieuses (mérozoïtes) sont inoculées lors de la morsure par une tique dure (du genre *Ixodes*)(1). Elles pénètrent directement les globules rouges (2). A la différence du paludisme, il n'y a pas de phase hépatique qui précède la phase intra-érythrocytaire. Dans les globules rouges, les parasites se multiplient par scissiparité (3). La formation de tétrades caractérise les *Babesia* (4). A maturité, les parasites lysent les érythrocytes (5). Le cycle est bouclé lorsque des globules rouges parasités sont ingérés par une tique vecteur (6). La ligne pointillée entre 7 et 8 indique que toute contamination naturelle est exclue dans les régions où les tiques dures sont absentes.

(voir plus loin). La toxoplasmose est particulièrement grave chez les malades immunodéprimés (tels les sidéens) et le fœtus. L'infection par *T. gondii* peut être à l'origine de 3 syndromes distincts :

- Syndrome mononucléosique. Mais la recherche d'infections virales par l'Epstein-Barr virus et le cytomégalovirus est négative.
- Infection congénitale. Elle peut être sévère lorsqu'elle s'est produite au cours du premier trimestre de la grossesse. Les manifestations cliniques et les conséquences de l'infection par *T. gondii* sur le développement fétal sont décrits dans le chapitre 53.
- Infections de l'immunodéprimé (en particulier les sidéens). Elles s'accompagnent souvent d'atteintes cérébrale ou cardiaque.

CONTAMINATION

L'infection par le toxoplasme survient lors de l'ingestion d'aliments insuffisamment cuits ou souillés par des excréments de chats. De ces deux modes de contamination, le plus fréquent est l'ingestion de viandes insuffisamment cuites (agneau, mouton et possiblement bœuf) qui contiennent le parasite sous forme de kystes (résultats de la multiplication asexuée, voir figure 50.4). L'ingestion accidentelle de fécès de chats contenant les parasites infectants sous forme d'oocystes est plus exceptionnelle. Cette éventualité ne peut pas être précisément

PATHOGÉNICITÉ, DIAGNOSTIC, ET TRAITEMENT

A la phase aiguë de l'infection, le toxoplasme est présent dans les macrophages. Il peut être mis en évidence au microscope au fort grossissement (objectif à immersion ou non). Les toxoplasmes intracellulaires échappent à la destruction par un défaut d'acidification des phagosomes et/ou de fusion lysosomale. Toutefois lorsque les macrophages sont activés ils peuvent détruire les toxoplasmes. Si la réponse immunitaire est absente ou défaillante, les toxoplasmes peuvent être la cause d'inflammations locales pouvant entraîner des nécroses intenses responsables de lésions tissulaires. Chez les malades atteint de SIDA la toxoplasmose cérébrale non traitée peut être létale.

Pour les malades non immunodéprimés le diagnostic de toxoplasmose aiguë peut être effectué par la mise en évidence d'une augmentation des titres d'anticorps et tout particulièrement des IgM. Pour les malades immunodéprimés ce dosage est le plus souvent mis en défaut à cause du défaut de production des anticorps. Les kystes tissulaires de toxoplasmes peuvent être mis en évidence par leur morphologie caractéristique à la coloration au Giemsa. Lors de la toxoplasmose aiguë les trophozoïtes sont plus difficiles à identifier par leur morphologie ; pour augmenter la sensibilité de détection des toxoplasmes au sein des biopsies cérébrales il est recommandé d'utiliser des anticorps antitoxoplasmes marqués à la fluorécéine ou à la peroxydase.

La grande majorité des personnes en bonne santé qui sont infectées ne nécessite pas de traitement. En cas de toxoplasmose congénitale il est souvent trop tard pour débuter le traitement. C'est pour cette raison que la plupart des médecins recherchent des anticorps antitoxoplasmiques au moment du mariage (NdT : en France le dépistage est obligatoire au cours de l'examen prénuptial). Pour les femmes chez qui des anticorps ont été détectés (avant une grossesse) le risque de toxoplasmose congénitale peut être à priori écarté. Le dépistage présente l'avantage de prendre en charge les femmes au moment de la séroconversion, de leur proposer lors d'une consultation spécialisée un traitement par spiramycine voire un avortement thérapeutique (en cas d'infection en début de grossesse).

Pneumocystose

Comme la toxoplasmose la pneumocystose est fréquente mais n'est que rarement symptomatique. Sa répartition géographique est large comme l'indique la forte proportion d'anticorps spécifiques détectés chez les personnes de plus de 4 ans (plus de 70% aux Etats-Unis). En fait, on peut considérer que chez l'homme *Pneumocystis* fait partie de la flore normale. A la différence du toxoplasme, *Pneumocystis* n'est responsable que d'une forme clinique : la pneumonie. Elle est considérée comme un marqueur du SIDA (voir chapitre 67). Elle atteind aussi les enfants malnutris, elle est favorisée par d'autres causes d'immunodépression. Parfois l'infection peut atteindre des sites extra-pulmonaires comme la rate ou la mœlle.

CAS CLINIQUE

Md F., âgée de 45 ans était en relativement en bonne santé jusqu'à son hospitalisation. Dans les 4 mois précédents elle avait perdu du poids (58 à 47 kg) et souffrait de sueurs nocturnes et d'asthénie. Dans ses antécédents on retrouvait les maladies habituelles de l'enfance, deux grossesses non désirées, deux transfusions sanguines 3 ans auparavent, à Haïti, à la suite d'un accident d'automobile.

A l'admission elle avait 38,4°C de fièvre, une toux non productive, un infiltrat pulmonaire bilatéral à la radio de thorax et une hypoxie modérée. A cause de son antécédent transfusionnel une sérologie HIV avait été prescrite, elle fut découverte positive. Une biopsie pulmonaire trans-thoracique mettait en évidence Pneumocystis carinii. *La malade fut traitée par triméthoprime-sulfaméthoxazole, médicament anti-*

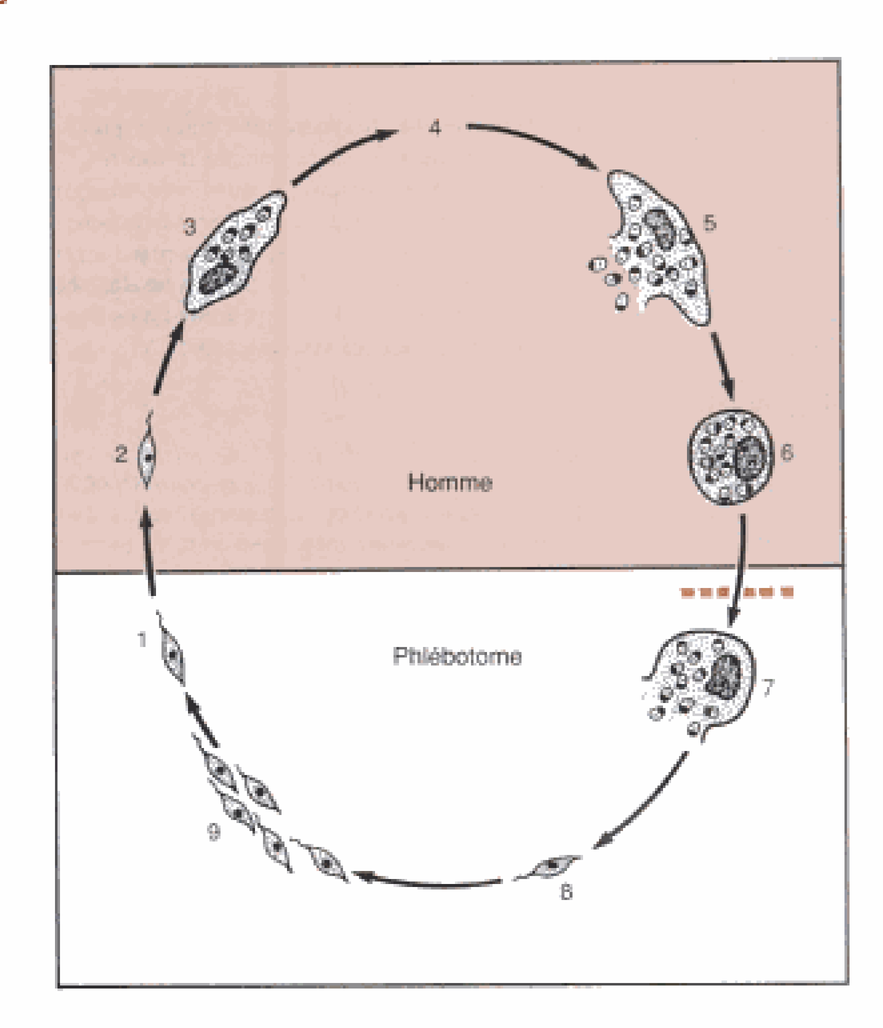


Figure 50.6. Cycle des leishmanies. Le phlébotome, insecte vecteur, inocule lors de sa piqûre le parasite sous forme flagellé (promastigote)(1). Dans l'organisme, le parasite se transforme en forme non flagellée (amastigote), ce qui lui permet d'échapper plus facilement à la réponse immunitaire de l'hôte (par rapport à la forme promastigote, la forme amastigote stimule moins la formation d'H_2O_2 à partir des cellules mononucléées, de plus elle produit sa propre superoxyde dismutase). Puis le parasite envahit les cellules du système réticulo-endothélial (3), il s'y multiplie (4), lyse les cellules (5), et en infeste d'autres (6).

Dans les zones d'endémies, le cycle est bouclé lorsque des phlébotomes non infectés prélèvent des leishmanies sous forme amastigotes lors d'un repas sanguin (7). Dans le phlébotome, les formes amastigotes se transforment en formes flagellées promastigotes (8), le parasite se multiplie dans le tube digestif du vecteur (9). Les formes promastigotes infectieuses sont inoculées à un homme sain lors d'un repas sanguin (1 et 2). La ligne pointillée entre 6 et 7 indique que la transmission est interompue dans les zones comme les Etats-Unis où le vecteur (*Phlebotomus*) est absent.

La meilleure technique pour faire le diagnostic de leishmaniose est l'examen histologique d'une biopsie au fort grossissement (objectif à immersion). Toutefois l'examen microscopique ne permet pas d'identifier l'espèce en cause. Pour ce faire il faut utiliser la culture ou l'analyse isoenzymatique (NdT zymodème) ou l'analyse de l'ADN après digestion par des enzymes de restriction. Plus récemment des techniques d'hybridation *in situ* permettent d'identifier l'espèce dans la biospsie. Ces techniques sont encore plus sensibles si l'on prend pour cible des séquences répétées d'ADN du kinétoplastes (minisatellites).

Différents médicaments peuvent être utilisés pour traiter les leishmanioses et tout particulièrement la forme viscérale. Les dérivés de l'antimoine donnent des succès modestes. En cas de leishmaniose viscérale l'atteinte médullaire peut conduire à une anémie et une granulopénie d'évolution fatale malgré le traitement.

Trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas

L'agent de la maladie de Chagas est *Trypanosoma cruzi*. L'infection est fréquente dans toute l'Amérique latine mais la maladie l'est beaucoup moins sans que l'on puisse bien expliquer cette différence.

CAS CLINIQUE

Mr R., un homme d'affaire de 58 ans, a été hospitalisé à Sao Paolo pour explorer une constipation chronique. Le bilan radiologique a révélé un colon très dilaté (mégacolon) et un œsophage également anormalement large (mégaœsophage). La sérologie vis-à-vis de T. cruzi *était positive. En raison de l'absence d'efficacité du*

traitement antiparasitaire sur des lésions évoluées, l'abstension thérapeutique a été décidée.

PATHOGÉNICITÉ, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Le cycle de *T. cruzi* est représenté figure 50.7. Dans les zones d'endémie d'Amérique du Sud ou d'Amérique Centrale, la plupart des personnes infectées sont des enfants. Chez les personnes infectées la présence d'un œdème péri-oculaire avec un ganglion satellite (signe de Romaña) qui suit l'inoculation conjonctivale causée par une sorte de punaise appelée réduve (NdT : synonyme de triatome) signe pratiquement le diagnostic. Seules quelques personnes infectées font des complications (parfois mortelles). Pour la plupart, la maladie est mineure car elle évolue spontanément vers la guérison ou reste asymtomatique. Lorsque les complications surviennent, c'est 10 à 20 ans après l'infection. Elles atteignent les plexus nerveux digestifs (mégaœsophage, mégacolon), la conduction myocardique (bloc de branche droit). Dans le Sud des Etats-Unis, en Floride, en Louisiane, dans le Mississippi ou en Californie, la présence réduves infectées, explique vraisemblablement les quelques cas sporadiques rapportés.

La raison de la survenue d'une atteinte du système nerveux autonome digestif (conduisant au mégaœsophage ou au mégacolon) ou d'une atteinte de la conduction myocardique n'est pas claire. Au sein des tissus lésés on observe le plus souvent peu de parasites et de nombreux lymphocytes. La fibrose est l'essentiel de la pathologie. En conséquence, différents auteurs suggèrent que des mécanismes auto-immuns doivent avoir un rôle majeur dans la survenue des complications.

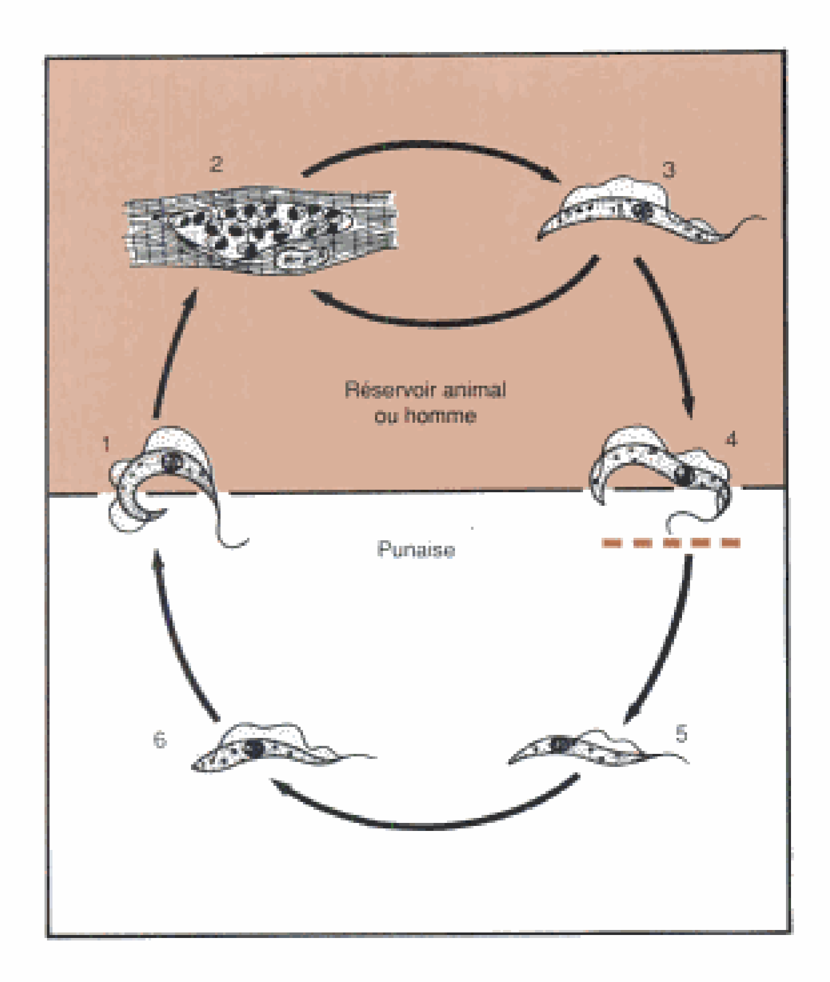


Figure 50.7. Cycle de la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). La contamination s'effectue lors du dépôt cutané de déjections de punaises renfermant la forme parasitaire infectieuse dite trypomastigote (1). Le grattage qui suit le prurit occasionné par la morsure des punaises favorise la dissémination sanguine des parasites. Dans l'organisme, la forme trypomastigote se transforme en forme amastigote (analogue à la forme amastigote des leishmanies), elle envahit les tissus, tel le muscle (2). Lorsque les cellules renferment de très nombreuses formes amastigotes, elles se rompent, libérant de multiples formes trypomastigotes (3) qui envahissent d'autres cellules (flèche qui retourne de 3 vers 2). Les formes trypomastigotes peuvent également être prélevées par le vecteur et poursuivre le cycle.

Dans le vecteur (5), le parasite se multiplie sous forme épimastigote et se transforme en forme infectieuse trypomastigote (1). La ligne pointillée qui suit l'étape 4 indique que la transmission naturelle ne peut s'effectuer dans les régions où le vecteur (punaise du type réduvidé) est absent. Bien que le vecteur soit présent dans le Sud des Etats-Unis, les cas autochtones y sont rares.

Le diagnostic précoce de l'infection est clinique. La mise en évidence de parasites sanguins est souvent possible par culture sur des milieux adaptés ou par le gorgement sanguin de punaises d'élevage sur le malade (NdT : c'est le xénodiagnostic). Les anticorps ne sont détectables qu'après plusieurs semaines. Ils le restent pendant des années. Le diagnostic d'infection chronique repose sur la sérologie ou des antécédents d'exposition associés à la connaissance d'une complication (mégaœsophage, mégacolon, trouble de la conduction myocardique).

A la phase aiguë la maladie peut être traitée avec succès par des médicaments en cours d'expérimentation (benzimidazole, nitrofurane). Toutefois on ne connait pas de traitement qui soit efficace sur les complications tardives. Ceci doit être en rapport avec le fait que les lésions, une fois constituées, sont irréversibles.

Trypanosomiase africaine ou maladie du sommeil

L'agent de la maladie du sommeil est *Trypanosoma brucei* (Fig. 50.8). En Afrique l'infection est transmise par la piqûre de mouches tsé-tsé. Une caractéristique remarquable du parasite est sa capacité à modifier fréquemment ses antigènes de surface au fur et à mesure que le système immunitaire de l'hôte les reconnait (NdT : c'est le phénomène d'échappement parasitaire). *T. brucei* et son vecteur sont différents à plusieurs point de vue de *T. cruzi* et de son vecteur. Par exemple la forme infectante de *T. brucei* réside dans les glandes salivaires des mouches tsés tsés et est inoculée lors de piqûres alors que *T. cruzi* se multiplie dans l'intestin des réduves et que les formes infectantes, émises avec leurs déjections lors du repas sanguin, sont inoculées au niveau de la piqûre par grattage.

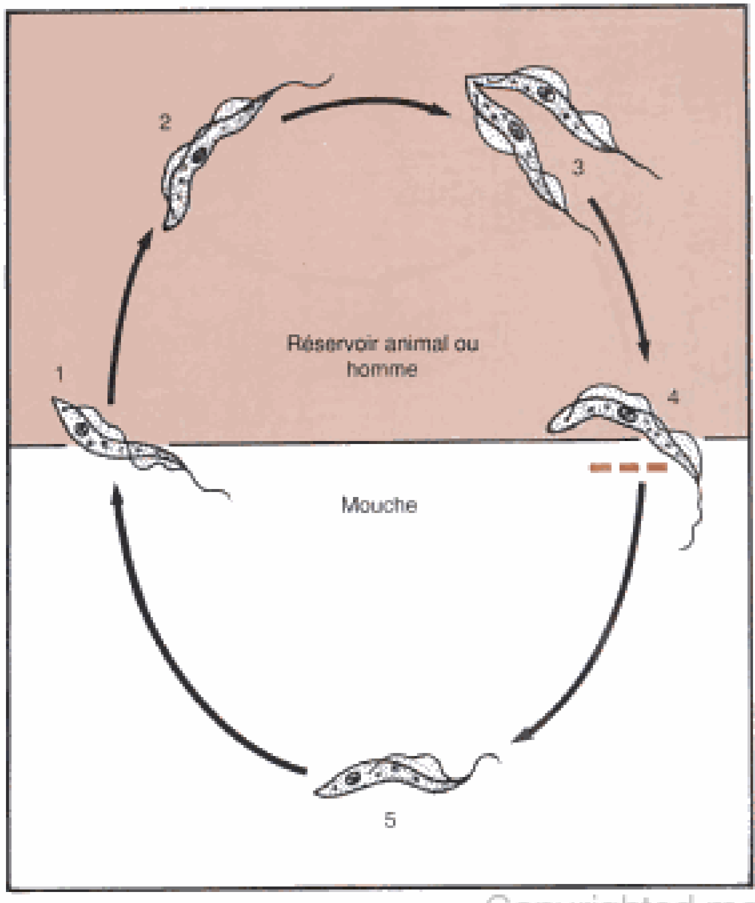


Figure 50.8. Cycle de la maladie du sommeil (trypanosomiase africaine). La contamination de l'homme ou d'autres mammifères s'effectue par inoculation de formes infectieuses trypomastigotes lors de la piqûre du vecteur, la mouche tsé-tsé (1). Chez son nouvel hôte (2), les formes trypomastigotes se multiplient dans le sang par scissiparité (3). A la différence des leishmanies et des trypanosomes de la maladie de Chagas, les trypanosomes de la maladie du sommeil ne se transforment pas en forme promastigote ou amastigote. Le passage des trypomastigotes du sang et des ganglions vers le SNC correspond au passage de la phase lymphatico-sanguine à la phase méningo-encéphalitique. Lorsque les trypomastigotes circulants (4) sont prélevés par des mouches tsé-tsé lors d'un repas sanguin, le cycle est bouclé.

Dans la mouche tsé-tsé, les parasites se multiplient dans le tube digestif où ils se transforment en forme épimastigote (5). La ligne pointillée qui suit 4 indique que la transmission naturelle est impossible dans les pays où les mouches tsé-tsé sont absentes, comme les Etats-Unis.

CAS CLINIQUE

Mr S., Kenyan de 32 ans, étudiant au Canada consultait pour une fièvre à 38 °C associée à des ganglions cervicaux postérieurs (adénopathies occipitales ou signe de Witerbottom) persistant depuis 8 mois. Depuis 2 semaines il présentait des céphalées intenses, une raideur de nuque et une gêne à la lumière (photophobie). L'examen microscopique au fort grossissement (objectif à immersion) d'un prélèvement sanguin et de liquide céphalorachidien colorés au Giemsa ont permis de mettre en évidence des trypanosomes. Mr S. a été traité par deux médicaments. Le suramine pour l'atteinte lymphatico-sanguine et de l'arsenic (tryparsamide) pour l'atteinte cérébrale. Il a guéri après 4 semaines de traitement.

PATHOGÉNICITÉ, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

En Afrique la répartition géographique de la trypanosomiase suit celle du vecteur la mouche tsé-tsé (*Glossina*) et du réservoir animal. En Afrique de l'Est le principal réservoir est constitué par des animaux sauvages ; en Afrique de l'Ouest le réservoir est constitué des hommes malades et des animaux domestiques comme le bétail. Plusieurs semaines ou mois après la contamination, les malades présentent une atteinte systémique avec fièvre, adénomégalie et parasitémie. Après plusieurs mois (forme de l'Afrique de l'Est) ou années (forme de l'Afrique de l'Ouest) les typanosomes gagnent le système nerveux central et se localisent dans le cerveau et le liquide céphalorachidien. Pendant des mois ou des années, l'infection sanguine reste chronique et les malades présentent des accès de parasitémie (figure 50. 9). A chaque accès, les trypanosomes changent la composition de l'antigène de surface dominant (une glycoprotéine), ce qui leur permet d'échapper à la destruction par le système immunitaire de l'hôte parasité. Le support génétique de ces variations a été assez bien étudié. Le génome parasitaire contient des centaines ou des milliers de gènes codant pour différents antigènes de nature glycoprotéique mais c'est un seul gène qui est exprimé à chaque variation. La transcription de ces gènes est particulière - elle nécessite que le gène soit copié et que cette copie soit transposée dans un site particulier du génome le « site de lecture ». A leur site original ces gènes restent silencieux, c'est seulement les gènes transposés qui s'expriment.

Différentes drogues comme la pentamidine et la suramine ont été utilisées avec quelques succès au stade généralisé de l'infection. Toutefois lorsque l'infection atteind le système nerveux le traitement est plus difficile et il faut utiliser des traitements toxiques comme l'arsenic. Des études récentes suggérent que l'α-difluorométhylornithine (DFMO) est efficace au stade neurologique et que ce traitement est mieux toléré que l'arsenic.

Amibes libres

Quelques protozoaires, dont le réservoir animal est inconnu, et qui appartiennent principalement aux genres *Naegleria*, *Acanthamoeba* et *Hartmanella* peuvent produire des formes systémiques graves avec atteinte méningoencéphalitique (inflammation méningée et cérébrale). Ces parasites peuvent aussi occasionner une atteinte oculaire, en particulier chez les porteurs de lentilles.

CAS CLINIQUE

La malade était une fillette de 6 ans qui résidait en Virginie. L'histoire de la maladie a débuté au mois d'août. Trois jours auparavant, elle se baignait dans un lac de la région. Avant la baignade elle était en parfaite santé mais dans les deux jours suivants sont apparues des céphalées intenses, une raideur de nuque et une gène à la lumière (photophobie). Une ponction lombaire retrouvait 300 cellules mononuclées par mm^3 et quelques neutrophiles. A l'état frais la plupart de ces cellules étaient mobiles ce qui suggérait que ce n'étaient pas des neutrophiles mais des amibes. Malgré l'antibiothérapie la malade décédait 3 jours plus tard. Plusieurs autres

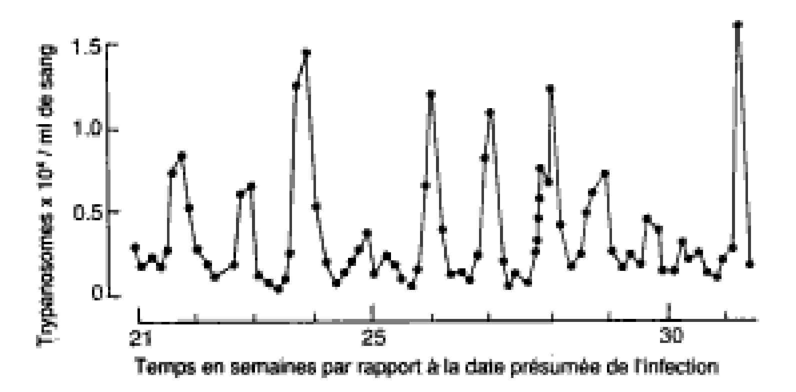


Figure 50.9. Fluctuation périodique du nombre de *Trypanosoma brucei* dans le sang d'un malade atteint de maladie du sommeil.

enfants qui s'étaient baignés dans le même lac ont présenté des céphalées et des raideurs méningées mais tous ont guéris spontanément.

PATHOGÉNICITÉ, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Il y a deux types de méningoencéphalite amibienne : (a) celle causée par *Naegleria fowleri* est habituellement létale comme dans le cas décrit précédemment, elle survient typiquement chez une personne jeune, antérieurement en bonne santé et qui s'est exposée de façon prolongée lors d'un bain frais dans un lac : (b) celle causée par *Acanthamoeba* ou *Hartmanella* qui s'observe typiquement chez des personnes âgées immunodéprimées (par exemple par un lymphome ou un diabète). Pour ces deux agents lorsque la maladie devient symptomatique elle a tendance à progresser malgré le traitement. Bien que différentes observations fassent état de guérison sous différents traitements (amphotéricine B, miconazole, rifampicine) ces thérapeutiques n'ont pas prouvé que leur efficacité était reproductible.

Lors de la méningoencéphalite due à *Naegleria* l'amibe pénètre le système nerveux central (SNC) par la lame criblée le long des fibres olfactives. Un traumatisme ou une augmentation de la pression locale lors d'une baignade semblent favoriser la pénétration des amibes dans le SNC. Pour *Acanthamoeba* ou *Hartmanella* on sait qu'elles gagnent le SNC par la circulation sanguine. Ceci repose sur le fait que les malades présentent le plus souvent des localisations secondaires comme par exemple des foyers pulmonaires constatés à l'autopsie.

Les infections cornéennes (kératites) dues à quelques une de ces amibes libres sont en augmentation (et souvent méconnues) à cause du développement du port de lentilles et de la fréquence des traumatismes oculaires. Il est essentiel de reconnaître cette atteinte (par l'examen microscopique coloré au Giemsa au fort grossissement) car le traitement par des imidazolés locaux ou systémiques permet d'éviter un risque de cécité. Les amibes peuvent contaminer les liquides de lavage des lentilles.

LECTURES CONSEILLÉES

MALARIA

Cranston HA, Boylan CW, Sutera SP, et al. *Plasmodium falciparum* abolishes physiologic red cell deformability. Science 1984;223:400-403.

Ferreira A, Schofield L, Enea V, et al. Inhibition of development of exoerythrocytic forms of malaria parasites by γ-interferon. Science 1986; 232:881-884.

Friedman MJ. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. Proc Natl Acad Sci USA 1978;75:1994-1997.

Hoffman SL, Nussenzweig V, Sadoff JC, Nussenzweig RS. Progress toward malaria preerythrocytic vaccines. Science 1991;252:520-522.

Hoffman SL, Oster CN, Plowe CV, et al. Naturally acquired antibodies to sporozoites do not prevent malaria: vaccine development implications. Science 1987;237:639-642.

Krogstad DJ, Gluzman IY, Kyle DE, et al. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum:* mechanism of chloroquine resistance. Science 1987;238:1283-1285.

Krogstad DJ, Schlessinger PH. Acid vesicle function, intracellular pathogens and the action of chloroquine against *Plasmodium falciparum*. N Engl J Med 1987;317:542-549.

Miller LH, Howard RJ, Carter R, Good MF, Nussenzweig V, Nussenzweig RS. Research towards malaria vaccines. Science 1986;234:1249-1256.

BABESIOSIS

Ruebush TK II, Juranek DD, Chisholm ES, et al. Human babesiosis on Nantucket Island: evidence for self-limited and subliminal infections. N Engl J Med 1977;297:825-827.

TOXOPLASMOSIS

Daffos F, Forester F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. N Engl J Med 1988;318:271-275.

Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn,2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983.

Shepp DH, Hackman RC, Conley FK, et al. *Toxoplasma gondii* reactivation identified by detection of parasitemia in culture. Ann Intern Med 1985; 103:218-221.

PNEUMOCYSTIS

Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chromoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. N Engl J Med 1987; 316:1627-1632.

Walzer PD, Perl DD, Krogstad DJ, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States: epidemiologic, diagnostic and clinical features. Ann Intern Med 1974;80:83-93.

LEISHMANIASIS

Chang KP, Bray RS, eds. Leishmaniasis. Amsterdam: Elsevier, 1985.

Zilberstein D, Dwyer DM. Proton motive force-driven active transport of D-glucose and L-proline in the protozoan parasite *Leishmania donovanis*. Proc Natl Acad Sci USA 1988;83:1716-1720.

TRYPANOSOMIASIS

Englund PT, Hayduk SL, Marini JC. The molecular biology of trypanosomes. Annu Rev Biochem 1982;51:695-726.

Hudson L, ed. The biology of trypanosomes. New York and Berlin: SpringerVerlag, 1985.

Protozoaires intestinaux et vaginaux

51

Donald J. Krogstad

Entre 5 et 10% de la population des pays en voie de développement excrètent dans leurs selles l'amibe pathogène *Entamoeba histolytica*. Aux Etats-Unis moins de 1% de la population est touchée (NdT : en France, on rencontre essentiellement des amibiases contractées Outre-Mer). *Cryptosporidium* et *Giardia* sont plus fréquents mais leur prévalence varie selon les régions. D'autres protozaires vivent dans des organes proches de l'intestin, le plus commun est *Trichomonas vaginalis*, agent de vaginite, dont la transmission est habituellement sexuelle.

AMIBIASE

L'agent de l'amibiase est *E. histolytica*. Comme son nom l'indique, il peut avoir une action lytique sur les tissus et tout particulièrement sur le colon. Les lésions initiales sont de petites ulcérations de l'épithélium intestinal. Quand elles atteignent la muqueuse colique en profondeur, elles s'étendent latéralement pouvant être à l'origine « d'abcès en bouton de chemise ». Les amibes peuvent disséminer par la circulation sanguine et être à l'origine d'abcès hépatiques, cérébraux ou toucher d'autres organes. Malgré leur pouvoir pathogène, la plupart des personnes infectées restent asymptomatiques.

CAS CLINIQUE

Le malade, Mr A, 26 ans est un ancien militaire qui a quitté l'armée américaine il y a 2 ans. Il a passé 3 des 6 années de son engagement à l'étranger avec des séjours en Corée, au Panama et en Allemagne. Au cours de ces 2 dernières années il a présenté une diarrhée intermittente, muco-sanglante. Une sigmoïdoscopie (examen endoscopique du colon) et une radio après lavement baryté ont montré des pseudopolypes compatibles avec une pathologie inflammatoire intestinale. Le diagnostic porté a été colite ulcéreuse et inflammation intestinale de nature inconnue et le malade a été traité par corticoïdes

*Mr A fut hospitalisé quatre mois après le début de la corticothérapie. Il avait perdu 11 kg (poids d'admission 67 kg), et avait présenté un épisode aigu de douleurs abdominales accompagnées de selles sanglantes. Il n'était pas fébrile (vraisemblablement en raison de la corticothérapie à forte dose). L'examen microscopique des selles retrouvait de nombreux leucocytes et de nombreuses hématies mais pas d'amibes. Par contre la sérologie à la recherche d'anticorps vis-à-vis d'*E. histolytica *(par hémagglutination indirecte) était positive à un taux élevé (1/2000). Le scanner révélait de multiples abcès du foie, des poumons et du cerveau.*

Pendant l'hospitalisation, l'amibiase s'est compliquée d'épisodes de bactériémies (secondaires aux lésions de la muqueuse intestinale). L'évolution a été favorable après arrêt de la corticothérapie et traitement par métronidazole, agent amébicide.

Tableau 51.1 Comparaison des protozooses intestinales les plus fréquentes

Agent pathogène	Réservoir	Mode de transmission	Manifestations cliniques
Entamoeba histolytica (amibiase)	Hommes	Féco-orale par ingestion de kystes	Diarrhée sanglante (syndrome dysentérique). Formes asymptomatiques intestinales.
Giardia lambila (giardiase)	Hommes, mammifères	Féco-orale par ingestion de kystes	Diarrhée hydrique, parfois stéatorrhée et malabsorption. Formes asymptomatiques intestinales.
Cryptosporidium (cryptosporidiose)	Hommes, et animaux (zoonose)	Féco-orale par ingestion de kystes	Diarrhée hydrique

CONTAMINATION

E. histolytica se transmet d'individus à individus par voie oro-fécale. Le cycle est simple, il ne comprend que 2 stades - le stade végétatif ou trophozoïte, forme de développement et le stade quiescent ou kystique, forme de résistance (Fig. 51.1). Les facteurs mis en jeu pour le passage d'une forme à l'autre ne sont pas connus. La transmission d'*Entamoeba* et de *Giardia* est paradoxale ; en effet, les malades diarrhéiques sont une faible source de contamination puisqu'ils excrètent la forme végétative, active qui est fragile -facilement détruite par la sécheresse de l'environnement ou l'acidité gastrique. Par contre, les porteurs asymptomatiques excrètent les formes kystiques qui résistent à la déssication et à l'acidité gastrique, ils sont donc la principale source de dissémination. Ce paradoxe illustre le principe biologique qui veut que moins le parasite nuit à son hôte, plus il a des chances de perdurer. Quand les amibes sont en équilibre avec leur hôte, elles sont excrétées sous forme kystique ce qui assure la survie de l'espèce.

Comme le parasite est infectieux sous forme kystique sans période de maturation dans l'environnement, la transmission ne se limite pas aux pays chauds. *E. histolytica* peut être contractée sous des climats tempérés voire polaires. Il suffit que des aliments ou de l'eau soient souillés par les selles d'un porteur pour que la contamination soit possible. La transmission sexuelle (ano-orale ou oro-génitale) est aussi possible, en particulier parmis les homosexuels.

PATHOGÉNICITÉ

E. histolytica est fréquemment isolée du colon de porteurs asymptomatiques. Pour être pathogène l'amibe doit se fixer à des récepteurs spécifiques des cellules de l'hôte. Le fait que cette fixation soit inhibée par le mucus intestinal suggère qu'une altération de ce mucus puisse être un évènement essentiel à la pathogénicité de l'amibe. Les lésions des cellules de l'hôte nécessitent un contact étroit amibe-cellule avec 3 étapes distinctes : -fixation à la cellule cible par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, destruction contact-dépendant, ingestion de la cellule tuée par l'amibe. Bien que certaines souches d'*E. histolytica* produisent une entérotoxine, sa relation avec la virulence n'est pas clairement établie.

Chez l'hôte immunodéprimé les leucocytes ne contrôlent pas l'infection : les souches pathogènes tuent les neutrophiles et les macrophages non activés (A

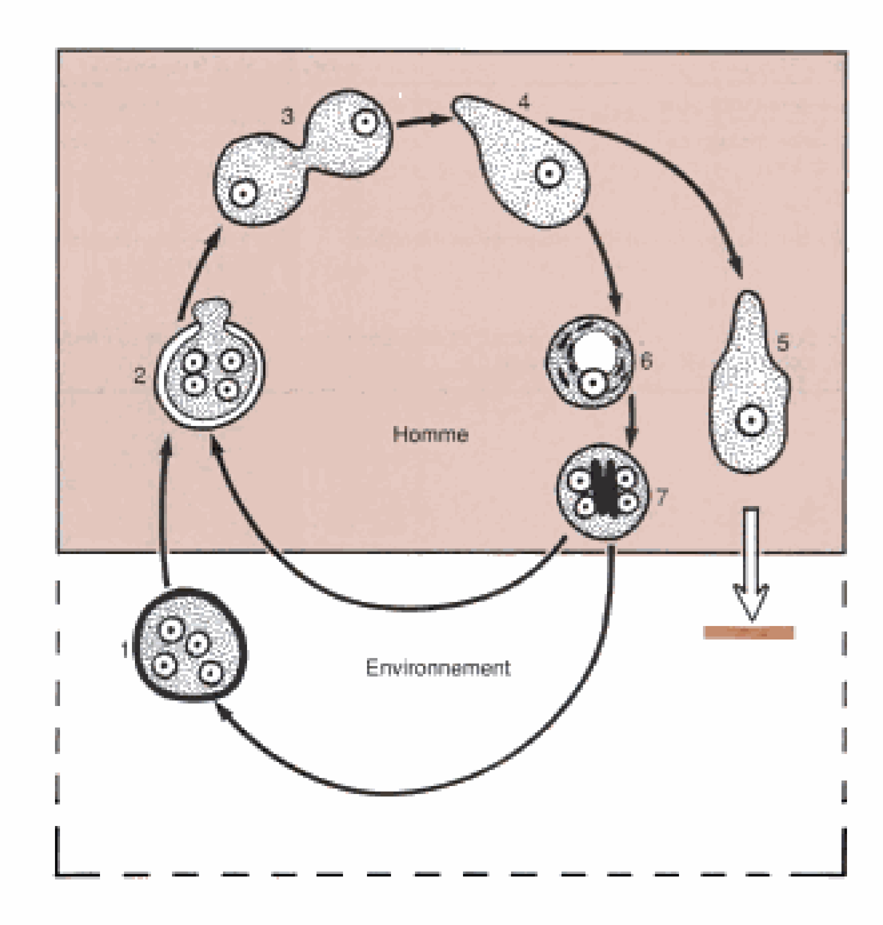


Figure 51.1. Cycle d'*Entamoeba histolytica*. L'homme s'infecte par ingestion de la forme kystique (1). Les kystes excrétés avec les selles d'hommes infestés survivent longtemps dans l'environnement. La contamination s'effectue par l'intermédiaire de fécès parasitées, qu'elles soient exogènes au malade ou endogènes par autocontamination (*voir la flèche qui relie 7 à 2*). Dans la partie haute de l'intestin, après avoir transité par l'estomac, le kyste libère la forme végétative (ou trophozoïte) (2), capable de se multiplier par scissiparité (3) et potentiellement capable de se transformer en trophozoïte pathogène (4), la localisation est typiquement colique. Les trophozoïtes ont une durée de vie limitée après leur émission dans l'environnement (5) (*ligne pleine horizontale qui suit 5*). Lorsque les conditions sont défavorables, les trophozoïtes se transforment en kystes (6 et 7). Le kyste, forme de résistance du parasite, a une survie prolongée chez l'hôte et dans l'environnement.

noter l'inversion de la notion habituelle « les phagocytes ingèrent les éléments étrangers »). La situation est différente pour l'hôte immunocompétent pour lequel la défense principale est l'immunité à médiation cellulaire. Ceci repose sur le fait qu'*in vitro* les macrophages activés tuent les amibes. Les malades sous corticothérapie (qui déprime l'immunité à médiation cellulaire) ont un risque accru de dissémination même s'ils présentent un fort taux d'anticorps, ce qui était d'ailleurs le cas de Mr A. En conséquence les anticorps ne semblent pas jouer un rôle important dans la protection vis-à-vis de l'amibiase.

DIAGNOSTIC

L'identification d'*E. histolytica* par l'examen microscopique des selles est un des diagnostics parasitologiques les plus difficiles. La raison en est que les amibes non pathogènes comme les leucocytes peuvent être confondues avec les amibes pathogènes et conduire à des examens faussement positifs. Un résultat fiable nécessite un microscopiste entraîné et une observation à fort grossissement (objectif à immersion). Les faux négatifs sont le plus souvent dus à des artéfacts comme la baryte utilisée pour certains examens radiologiques. En conséquence, autant un examen positif permet de porter le diagnostic autant un examen négatif ne permet pas de l'exclure. La sérologie est donc d'un apport essentiel. Elle est positive dans environ 80% des cas d'atteinte invasive de la muqueuse intestinale et autour de 96 à 100% des atteintes disséminées (avec métastases). Au Etats-Unis moins de 1% de la population générale présente des anticorps vis-à-vis d'*E. histolytica*. Parmi les porteurs asymptomatiques la prévalence est de 10 à 15%. Ces observations suggèrent que si les anticorps sont un bon marqueur de la maladie, ils offrent une protection médiocre.

TRAITEMENT

Le médicament de choix est le métronidazole, également utilisé pour traiter les infections causées par des bactéries anaérobies. Comme *Bacteroides* (voir chapitre 2 et 16) les amibes ont un métabolisme anaérobie et sont capables de réduire partiellement le métronidazole et ainsi de le transformer en forme active. Ce médicament est particulièrement utile en cas d'atteinte du système nerveux en raison de sa bonne diffusion hémato-meningée. Les porteurs qui excrètent des kystes dans leurs selles et qui sont asymptomatiques doivent être traités par des médicaments tels que le diiodohydroxyquinoléine ou le furoate de diloxanide (NdT : en France on utilise, par exemple, le tibroquinal, la paromomycine).

GIARDIASE

L'agent de la giardiase (NdT ou lambliase) est un protozoaire intestinal apellé *Giardia lamblia* (NdT ou *G. intestinalis* ou *Lamblia intestinalis*). La giardiase est cosmopolite. Aux Etats-Unis elle est présente dans les zones de faible développement sanitaire et dans les centres de soins pour les malades en situation de précarité. La transmission est féco-orale. La giardiase se manifeste habituellement par une diarrhée modérée ; les parasites sont localisés le plus souvent au duodénum et au jéjunum.

CAS CLINIQUE

Me. R. est une femme de 36 ans dont l'histoire de la maladie est exemplaire. Deux mois avant de consulter son médecin, elle avait séjourné pendant 10 jours au Colorado

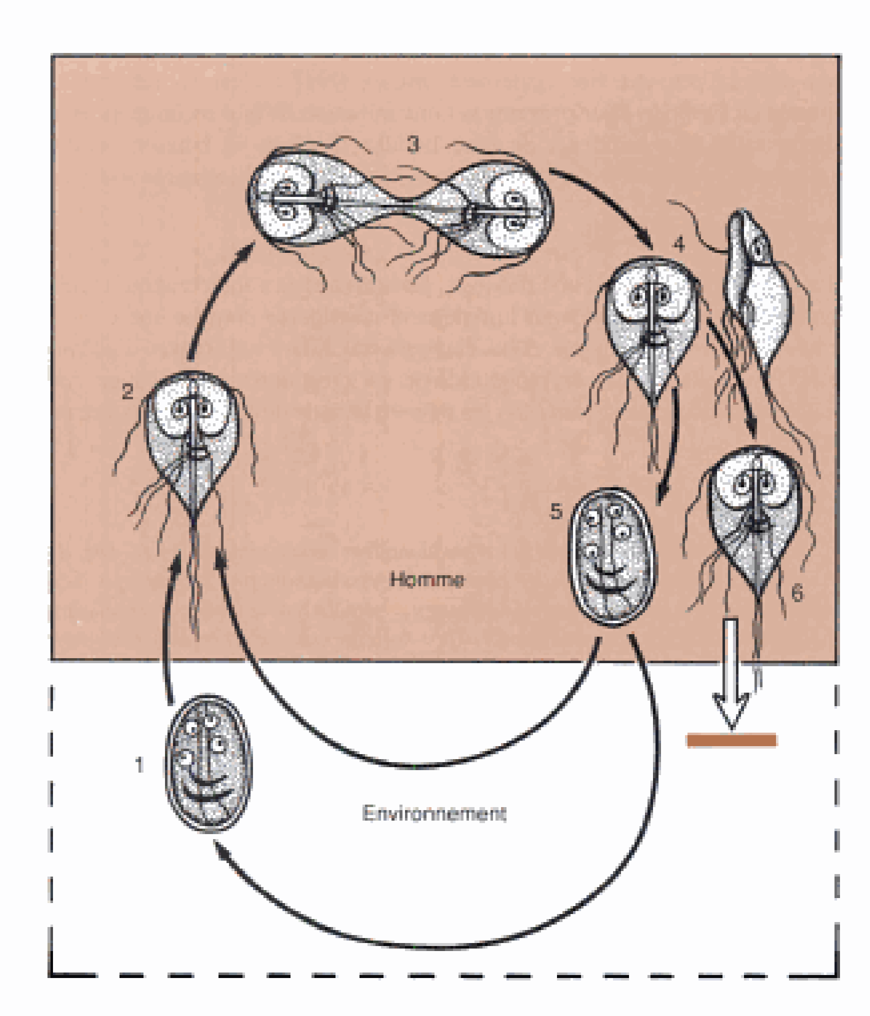


Figure 51.2. Cycle de *Giardia lamblia*. L'homme s'infecte par ingestion de la forme kystique (1). Comme pour l'amibiase, le kyste libère la forme végétative dans la partie haute de l'intestin (2), forme capable de se multiplier par scicciparité (3). Par l'intermédiaire de leur disque ventral (4) les trophozoïtes s'attachent à l'épithélium intestinal et sont responsables de la symptomatologie. Les trophozoïtes, rapidement détruits par dessication dans l'environnement, ne sont pas la forme de transmission (*flèche horizontale pleine qui suit 6*). Comme pour l'amibiase, l'homme s'infecte par ingestion de kystes provenant de selles exogènes ou de ses propres selles (*flèche qui relie 5 à 2*).

différence des toxoplasmes, les cryptosporidies n'envahissent pas les cellules intestinales et n'entrainent pas d'infection disséminée. La totalité du cycle parasitaire s'effectue au sein des microvillosités de l'intestin grêle (figure 51.4). Pour les malades immunocompétents, le cycle ne s'effectue qu'une ou deux fois ; ceci n'entraîne qu'un épisode diarrhéique dont la durée habituelle n'excède pas deux semaines. Pour les malades immunodéprimés, les cycles se répètent de nombreuses fois, ce qui induit une diarrhée aqueuse chronique.

La cryptosporidiose est souvent contractée en milieu rural en raison du plus grand contact avec les animaux. Cependant, en milieu urbain, la contamination d'homme à homme est possible dans les environnements précaires. Actuellement la cryptosporidiose est reconnue comme une cause fréquente de diarrhée en Angleterre et aux Etats-Unis. Ceci concerne particulièrement les malades infectés par le virus du SIDA.

TRICHOMONOSE

Trichomonas vaginalis est un hôte fréquent du vagin, présent chez plus de 15% des femmes et chez lesquelles il occasionne des vulvovaginites. Les *Trichomonas* présents dans l'intestin (*T. hominis*) et la cavité buccale (*T. tenax*) sont moins communs et moins pathogènes.

ASPECTS CLINIQUES

La trichomonose est une maladie sexuellement transmissible. Toutefois *T. vaginalis* ne se multiplie pas dans le milieu normalement acide du vagin (pH à

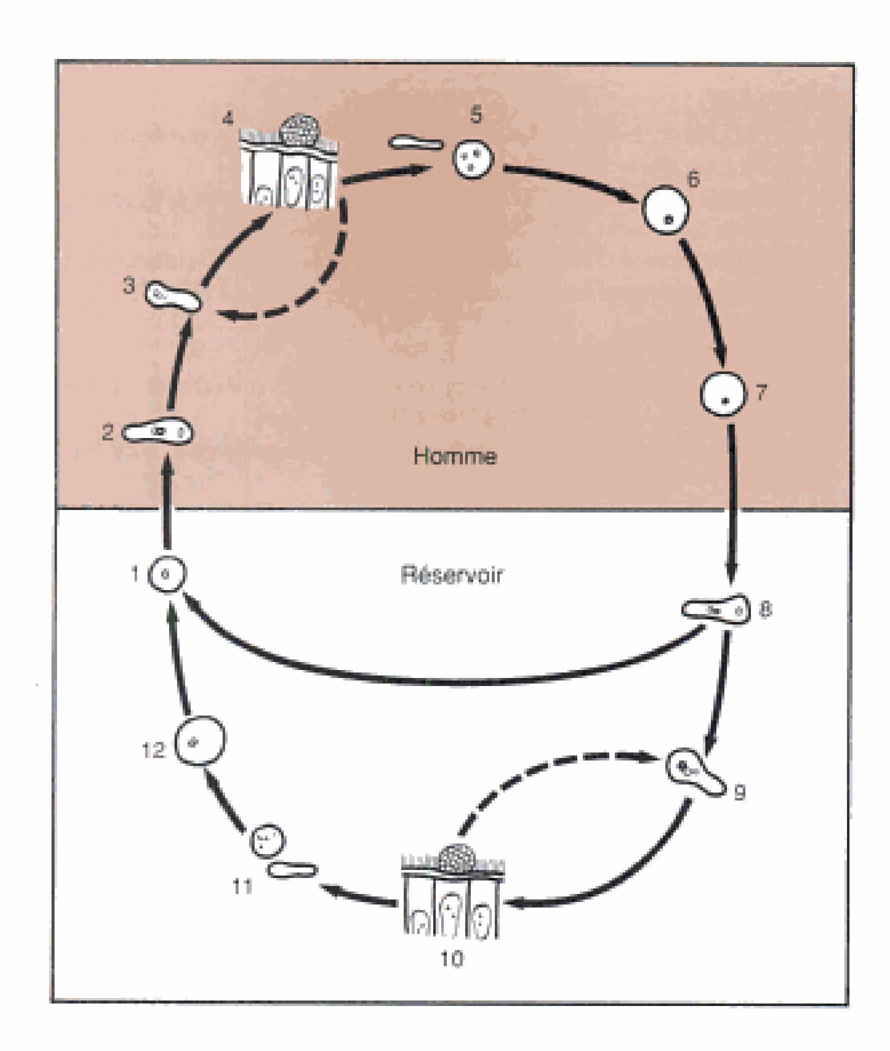


Figure 51.4. Cycle de *Cryptosporidium*. L'homme s'infecte par ingestion d'oocystes (1), excrétées par lui-même (4,5), d'autres malades, des animaux tels que vaches, oiseaux, reptiles (8, 9, 10, 11, 12). Chez l'homme (2), le parasite adhère à la surface de l'épithélium digestif et se multiplie (3), il produit des oocystes (4). A la différence de *Toxoplasma* (une autre coccidie), les cryptosporidies ne pénètrent pas les cellules de l'épithélium et ne disséminent pas par voie sanguine. Chez l'hôte non immunodéprimé, la cryptosporidiose se limite à un seul cycle de multiplication asexuée, responsable d'une diarrhée spontanément résolutive. Chez l'hôte immunodéprimé, les cycles asexués se multiplient (5) et peuvent entrainer une diarrhée aqueuse chronique.

Helminthes intestinaux 52

Donald J. Krogstad

Les vers, ou helminthes, sont des êtres multicellulaires. Certaines espèces, non pathogènes, vivent à l'état libre dans l'environnement et d'autres, pathogènes, infectent une forte proportion de la population mondiale (tableau 52.1). Les helminthiases sont parfois, à tort, considérées comme une pathologie spécifiquement tropicale. En fait, ces parasitoses concernent aussi les climats tempérés où elles peuvent être graves (en particulier chez les malades immunodéprimés).

Les helminthes représentent une vaste cause de parasitoses chez l'homme, allant du ténia de 10 mètres de long à l'oxyure, juste visible à l'oeil nu. Beaucoup effectuent une grande partie de leur cycle dans l'organisme humain mais certains ont un cycle plus complexe faisant intervenir des insectes vecteurs et des animaux réservoirs. On classe les helminthes en trois catégories : les vers ronds (*Nématodes*), les ténia (*Cestodes*), et les douves (*Trématodes*), généralement reconnaissables par leur forme. Celle-ci sera brièvement décrite par la suite ; pour plus de détails la consultation de livres spécialisés en parasitologie est recommandée.

Comme nous allons aborder le monde des êtres multicellulaires après celui des protozoaires, il est nécessaire d'insister sur les éléments les plus importants de l'interaction hôte-parasite. La sévérité de l'helminthiase dépend essentiellement du nombre de vers et du statut immunitaire du malade. Les individus sains peuvent tolérer un grand nombre de vers, en particulier intestinaux, et ne présenter que peu ou pas de symptômes. Le plus souvent, l'helminthiase est contrôlée et la parasitose ne peut se développer. Toutefois, chez les malades immunodéprimés (souffrant de malnutrition, sous thérapeutique immunosuppressive, ou malades du SIDA), les helminthiases peuvent occasionner des pathologies graves. La pathogénicité des helminthiases est multiple, le mécanisme principal est mécanique (incluant l'obstruction) ; l'invasion tissulaire,

Tableau 52.1. Mécanismes physiopathologiques des helminthiases

Mécanisme	Helminthiases
Obstruction mécanique ou effet de masse	
Occlusion intestinale	Ascaridiase « pelote d'ascaris »
Obstruction lymphatique	Filariose lymphatique (éléphantiasis)
Refoulement de tissus sains	Echinococcose (kyste hydatique)
	Cysticercose
Vecteur d'infection bactérienne dans des sites normalement stériles	Anguillulose
Anémie (de carence)	
par spoliation sanguine	Ankylostomiase
par déplétion en vitamine B12	Botriocéphalose
Inflammation chronique	
	Schistosomiase
	Onchocercose

*percentile de l'abaque de la table de croissance). Deux semaines avant son admission, elle avait présenté des douleurs abdominales et une diarrhée, devenue sanglante depuis une semaine. A l'examen, on retrouvait une contracture abdominale qui faisait suspecter une péritonite. L'examen de selles retrouvait des larves d'anguillules (*Strongyloides stercoralis*) qui avaient été primitivement identifiées comme des larves d'ankylostomes. L'intervention chirurgicale mit en évidence de multiples perforations du colon et de l'intestin grêle, responsables d'une péritonite généralisée. Malgré l'antibiothérapie instituée pour traiter une septicémie bactérienne (secondaire à la péritonite), elle décéda 3 jours après l'intervention chirurgicale.*

RÉSERVOIR ET CONTAMINATION

Le cycle de l'anguillule ne nécessite pas une phase dans le milieu extérieur (figure 52.1). Dans les régions à hygiène précaire, l'anguillulose se transmet par l'intermédiaire des selles des malades, quel que soit le climat. D'ailleurs, des épidémies d'anguillulose ont été décrites au sein d'institutions pour handicapés mentaux, que ce soit dans des zones tempérées, dans le nord de l'Antartique (esquimaux) ou sous les tropiques.

L'anguillule pénètre la peau sous forme larvaire dite larve filariforme (NdT : aussi appelée larve strongyloïde). La contamination ne nécessite pas l'ingestion de selles parasitées ; la transmission est classiquement féco-cutanée et non féco-orale. La contamination s'effectue directement au contact de selles parasitées ou, indirectement, par un sol souillé de selles infectées. Une fois que les larves filariformes ont pénétré la peau, elles gagnent les poumons par voie lymphatico-sanguine. Elles traversent les alvéoles, remontent le tractus respiratoire, sont dégluties lors d'un effort de toux, et se retrouvent dans le tuble digestif où elles se transforment en adultes (figure 52.1). Elles se localisent au niveau du duodénum et du jéjunum.

PATHOGÉNICITÉ

La plupart des personnes parasitées hébergent un petit nombre de vers et ne présentent que rarement des symptômes. Comme différents nématodes, l'anguillule peut être pathogène trois fois au cours de son cycle :

- Lors de la pénétration transcutanée -*Strongyloides* n'est habituellement pas responsable de lésions, à la différence d'autres vers qui sont responsables de prurit, de rash cutané, parfois sévères (par exemple les ankylostomes).
- Au moment de la phase pulmonaire -*Strongyloides* peut être responsable de symptômes transitoires : toux, dyspnée, fièvre.
- Dans l'intestin -Bien que l'affection soit le plus souvent asymptomatique, elle peut entraîner douleurs, vomissements, et diarrhée, surtout lorsque les vers sont nombreux.

Pénétration dans la paroi intestinale et multiplication chez l'hôte

A la différence des autres nématodes intestinaux, la femelle *Strongyloides* a la particularité de pénétrer la paroi intestinale pour y pondre ses oeufs. Ceci peut être à l'origine de formes sévères car les larves rhabditoïdes libérées par les oeufs peuvent traverser la paroi intestinale et pénétrer dans le péritoine, occasionnant une péritonite par perforation, susceptible de se compliquer de surinfection bactérienne. En conséquence, l'anguillulose peut être responsable d'une symptomatologie aiguë (telle que la péritonite) ou se manifester par une symptomatologie chronique comme des douleurs pseudo-ulcéreuses ou pseudo-vésiculaires.

L'anguillulose peut être à l'origine d'une symptomatologie chronique pendant plusieurs dizaines d'années. Chez des prisonniers de la 2e guerre mondiale, des infections ont même persisté de 35 à 40 ans. Ces malades présentaient des symptômes considérés à tort comme en rapport avec une pathologie ulcéreuse ou biliaire. Pour certains, des lésions cutanées d'urticaire correspondent au passage sous-cutanées des larves (cycle interne).

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

L'anguillulose est souvent difficile à diagnostiquer car les oeufs, pondus dans la muqueuse intestinale, sont rarement retrouvés dans les selles (NdT : en France on recommande une technique efficace de concentration des larves dans les selles : la technique de Baermann). De plus les larves sont souvent confondues avec des larves d'ankylostome (comme dans le cas clinique) (NdT : en France, l'ankylostomiase se diagnostique par mise en évidence des oeufs à l'examen de selles, il n'y a donc pas de confusion avec les larves d'anguillule). Ces deux espèces de larves sont facilement observables au faible grossissement microscopique (X100). En raison de la mauvaise sensibilité et de la mauvaise spécificité de l'examen de selles, la sérologie pourrait être utile au diagnostic (NdT : la sérologie n'est habituellement pas utilisée en France). Malheureusement, son apport est limité puisqu'elle ne permet pas de distinguer une infection récente d'une infection ancienne.

Les malades ont typiquement une éosinophilie marquée (10 à 20% des globules blancs, ou de 10 à 20 000 éosinophiles par ml de sang). Toutefois, l'absence d'éosinophilie ne permet pas d'exclure le diagnostic d'une forme grave. Les facteurs qui limitent l'importance de l'éosinophilie en cas d'anguillulose maligne sont : l'atteinte de l'immunité cellulaire T (facteur prédisposant aux formes sévères), une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles due à une infection bactérienne. Ces facteurs peuvent masquer l'éosinophilie (il faut distinguer le pourcentage d'éosinophiles dans la formule leucocytaire de leur nombre absolu par millilitre). Les malades suspects d'anguillulose devraient avoir systématiquement un examen parasitologique des selles. Si trois examens, ou plus, restent négatifs, un tubage duodénal ou une biopsie pourraient être proposés (NdT : non utilisés en France compte-tenu des bonnes performances de la technique de Baermann).

Le thiabendazole est le traitement de référence de l'anguillulose. Il est souvent mal toléré et provoque, entre autre, des vommissements. Il agit en se liant aux β-tubulines parasitaires. Des études récentes suggèrent que l'ivermectine serait une bonne alternative thérapeutique.

AUTRES HELMINTHIASES INTESTINALES À PÉNÉTRATION TRANS-CUTANÉE - LES ANKYLOSTOMES.

L'ankylostomiase est due à deux espèces de nématodes -*Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale*. Les ankylostomes ont globalement le même cycle parasitaire que les anguillules, avec quelques différences :

- Après avoir été émis avec les selles, les oeufs nécessitent une période de maturation dans un milieu extérieur chaud avant de produire les larves infestantes (à la différence de l'anguillule). En conséquence, l'ankylostomiase se limite aux pays chauds. La transmission de l'ankylostomiase nécessite la pollution du sol par des selles de malades, puis la contamination lors d'un contact cutané. La prévention de l'ankylostomiase nécessite des mesures d'hygiène (utilisation de toilettes intérieures ou extérieures, traitement des fécès utilisées comme engrais) et le port de chaussures. L'ankylostomiase était fréquente au début du siècle dans le Sud des Etats-Unis.

- Les ankylostomes ne peuvent accomplir la totalité de leur cycle dans l'organisme humain (à la différence des anguillules). En conséquence, ils ne peuvent être à l'origine de formes disséminées.
- A la différence des anguillules, les ankylostomes ne pénètrent pas la muqueuse digestive et donc ne peuvent être à l'origine de surinfections bactériennes graves.
- Les ankylostomes sont responsables d'anémie chronique (par micro-hémorragies traumatiques de la muqueuse intestinale) causées lors de la fixation des vers et par hématophagie. La consommation sanguine des ankylostomes est minime (0,03 ml par ver et par jour pour *N. americanus* ; 0,15 ml pour *A. duodenale*). Huit cent à neuf cent millions de personnes dans le monde sont parasitées. On estime que la perte sanguine due à ces petits « vampires » s'élève au moins à 1 million de litres par jour. La sévérité de l'anémie est fonction du nombre de vers. Chez les enfants une anémie chronique peut conduire à un retard de croissance.
- Au moment de la pénétration transcutanée, on peut observer différentes manifestations locales : prurit, irritation (« démangeaison profonde »). Les ankylostomes de chiens et de chats peuvent aussi être à l'origine de contaminations, connues sous le nom de *larva migrans* cutanées. A la différence des anguillules ou des ankylostomes humains, les ankylostomes animaux ne peuvent pas passer de la peau à la circulation sanguine. En conséquence, les larves infestantes errent dans le tissu sous-cutané puis meurent après quelques jours ou une semaine.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Une femelle d'ankylostome pond dans la lumière intestinale entre 10 000 et 20 000 oeufs par jour. Une infection significative est donc facilement diagnostiquée par l'examen parasitologique des selles, en utilisant le faible grossissement (X100) du microscope. La numération des oeufs dans les selles permet d'estimer le nombre de vers et ainsi d'évaluer la perte sanguine journalière.

Le mébendazole, le pamoate de pyrantel, et différents autres anthelminthiques peuvent être utilisés efficacement pour traiter l'ankylostomose. Comme le thiabendazole, le mébendazole se lie aux β-tubulines parasitaires. L'ankylostomose est une pathologie chronique qui ne nécessite pas de traitement en urgence. Les malades peuvent nécessiter une supplémentation en fer et en acide folique pour corriger leur anémie.

HELMINTHIASES INTESTINALES TRANSMISES PAR VOIE ORALE

Les helminthes de ce groupe appartiennent essentiellement à deux catégories : les nématodes (ascaris de l'homme, oxyures, trichocéphales) et les ténias. De nombreuses personnes sont parasitées, avec des conséquences variées, allant de cas asymptomatiques aux formes graves.

Ascaris

L'ascaris est un des parasites humains les plus grands avec une taille peuvent atteindre 30 centimètres de long. C'est aussi un des parasites les plus répandus dans le monde. Environ le quart de la population mondiale est infecté (en font partie un bon nombre des habitants du Sud des Etats-Unis). Quelques ascaris sont

ankylostomes. Une fois ingérés, les oeufs éclosent, libérant des larves dans l'intestin grêle. Elles traversent muqueuse et sous-muqueuse digestives et gagnent la circulation. Puis elles atteignent les poumons, remontent la trachée jusqu'au pharynx où elles sont dégluties. A nouveau dans le tractus digestif, les larves deviennent adultes dans la lumière intestinale. Les oeufs émis par les femelles sont évacués avec les selles.

De nombreuses larves (conséquence de l'ingestion massive d'oeufs) peuvent entraîner une pneumopathie lors du passage des larves de la circulation aux poumons. Celle-ci sera particulièrement sévère si le malade a préalablement été sensibilisé à l'ascaris par une infection antérieure. Par la suite, de nombreux vers intestinaux peuvent être à l'origine d'occlusion intestinale lors de la formation de « pelote » d'ascaris, comme dans le cas clinique. Parfois, un seul ver peut causer une symptomatologie biliaire (par obstruction du canal cholédoque) ou une péritonite (par perforation de la paroi intestinale). Cependant, une infestation modérée peut être totalement asymptomatique.

Une contamination féco-orale par des oeufs d'ascaris de chien ou de chat est également possible. Cette infection est connue sous le nom de *larva migrans* viscérale. Ces ascaris animaux (de même que les ankylostomes animaux) sont incapables de poursuivre leur cycle dans l'organisme humain. Pour ces vers l'homme constitue une impasse parasitaire. La nature abortive de ces parasites animaux chez l'homme est un exemple de spécificité de l'interaction hôte-parasite. Après avoir quitté l'intestin, les ascaris de chien ou de chat errent dans les tissus au lieu de traverser les poumons et de gagner la trachée. L'augmentation du volume du foie et de la rate (hépatosplénomégalie) peut être en relation avec la réponse inflammatoire due aux vers. L'éosinophilie est en règle majeure en raison de la pénétration de tissus profonds par les larves.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Le diagnostic est porté par l'examen parasitologique des selles au faible grossissement microscopique (X100), attendu que chaque femelle adulte pond environ 200 000 oeufs par jour. De même que pour l'ankylostome, la numération des oeufs dans les selles peut permettre d'évaluer le nombre d'ascaris.

Le mébendazole, le pamoate de pyrentel et de nombreux autres anthelminthiques sont actifs pour traiter l'ascaridiase. Habituellement, en cas d'occlusion intestinale, le traitement médicamenteux permet d'éviter l'intervention chirurgicale.

Oxyurose

L'oxyurose est une parasitose fréquente, qu'il s'agisse des pays tempérés ou tropicaux. Elle affecte au moins 200 millions d'individus. Elle concerne surtout de jeunes enfants qui contaminent leurs frères et soeurs, leurs parents, et le personnel des institutions. L'oxyurose est exceptionnellement grave, par contre elle produit un inconfort majeur. Le cas typique est celui de la fillette de 3 ans adressée au pédiatre car sa mère a constaté que sa fille avait un « comportement inacceptable » : l'enfant se gratte souvent les régions anale et vaginale.

Les oeufs d'oxyures ne nécessitent pas de période de maturation extérieure pour être infectieux, aussi la contamination oro-fécale est immédiate (figure 52.3). Les oeufs résistent à la dessication et peuvent être transmis à d'autres membres de la famille par l'intermédiaire de draps ou de poussière. Après ingestion, les oeufs éclosent dans le duodénum et le jéjunum. Les larves maturent

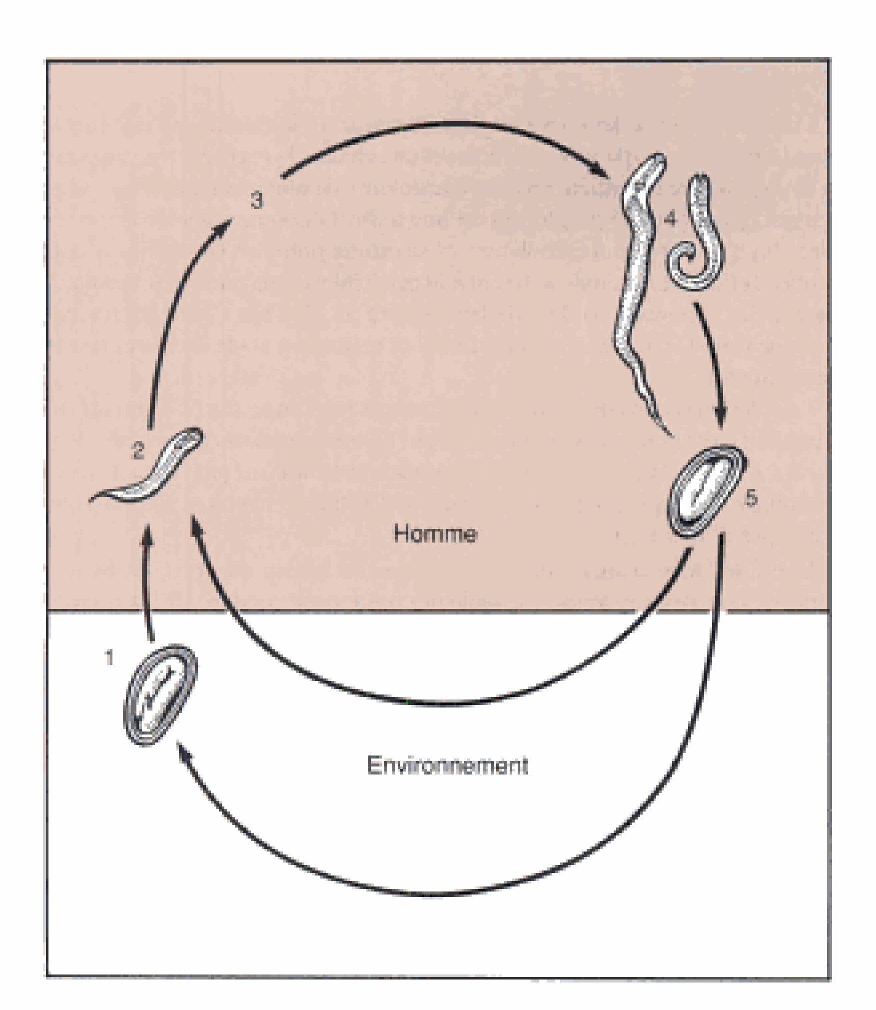


Figure 52.3. Cycle de l'oxyure -*Enterobius vermicularis.* L'homme s'infecte par ingestion d'oeufs embryonnés (1). Après ingestion, les oeufs éclosent dans le gros intestin (2). Les larves deviennent adultes dans le colon (3, 4) où la fécondation s'effectue (5). Les femelles gravides déposent leurs oeufs dans la région péri-anale. Les oeufs peuvent être évacués dans l'environnement (partie inférieure du schéma) ou ingérés accidentellement par le malade par l'intermédiaire de ses mains : après s'être gratté la région périanale, il va se lécher les doigts ou contaminer ses aliments.

dans l'iléon et le colon où a lieu la fécondation. Les femelles gravides quittent le rectum pour la muqueuse anale où elles viennent déposer leurs oeufs. Le prurit anal (forme de présentation typique) est la conséquence de la ponte des oeufs par les femelles gravides. Il serait dû à une sensibilité dermique aux antigènes parasitaires. Le prurit favorise la transmission du parasite puisqu'au cours du grattage les doigts prélèvent des oeufs qui pourront être une source de contamination comme de réinfestation. D'autres régions humides comme le vagin peuvent être concernées. Parfois l'oxyure est retrouvé dans la lumière de l'appendice, bien qu'il soit rarement à l'origine d'appendicite.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

L'oxyurose est facilement diagnostiquée par l'examen microscopique d'une lame recouverte de cellophane transparente adhésive. Le matin, avant l'émission des selles et la toilette anale, le pli interfessier est écarté, la cellophane appliquée sur la muqueuse anale. Les oeufs sont suffisamment gros pour être identifiés au faible grossissement du microscope (X100).

De nombreux anthelminthiques parmi lesquels le mébendazole, le pamoate de pyrantel sont efficaces pour traiter l'oxyurose. Le point essentiel du traitement est le traitement collectif et simultané de toute la famille (y compris les relations au contact avec les enfants, les « babysitters » et les autres enfants fréquentant les mêmes collectivités ou institutions). Une seule personne non traitée peut être la source de contamination ou de réinfestation de plusieurs autres.

Ténias

Comme l'indique leur nom anglais (tapeworm), les ténias ont une forme de ruban (tape = ruban). Ils sont constitués d'une chaine de segments rectangulaires. Un ténia peut être considéré comme une colonie de plusieurs individus ; chaque segment (aussi nommé proglottis) est une unité autonome, capable de se reproduire, qui a son propre métabolisme, et sa propre nutrition (les ténias n'ont pas de tube digestif). Les ténias se fixent à la paroi intestinale par la tête (scolex) qui possède des ventouses ou des crochets (figure 52.3). Chez l'hôte intermédiaire, ils se localisent dans les tissus profonds et restent au stade larvaire, forme de contamination.

Les plus fréquents des ténias sont transmis par l'ingestion d'aliments insuffisamment cuits comme la viande de boeuf (*Taenia saginata*), la viande de porc (*Taenia solium*), le poisson (*Diphyllobothrium latum*) ou par contact avec des excréments de rongeur (*Hymenolepis nana*). Certains ténias sont responsables de deux types d'affections :

- Une atteinte intestinale occasionnée par les ténias du porc, du boeuf, du poisson et des rongeurs - le tableau clinique est modéré, il est quasiment identique pour ses différents téniasis.
- Une atteinte des tissus profonds due au ténia du porc (cysticercose) et aux ténia des carnivores (échinoccocose alvéolaire, kyste hydatique).

Ces deux types d'atteintes sont très différentes et doivent être distinguées. Il faut cependant noter que le ténia du porc peut être responsable à la fois de troubles digestifs et de cysticercose.

CAS CLINIQUE

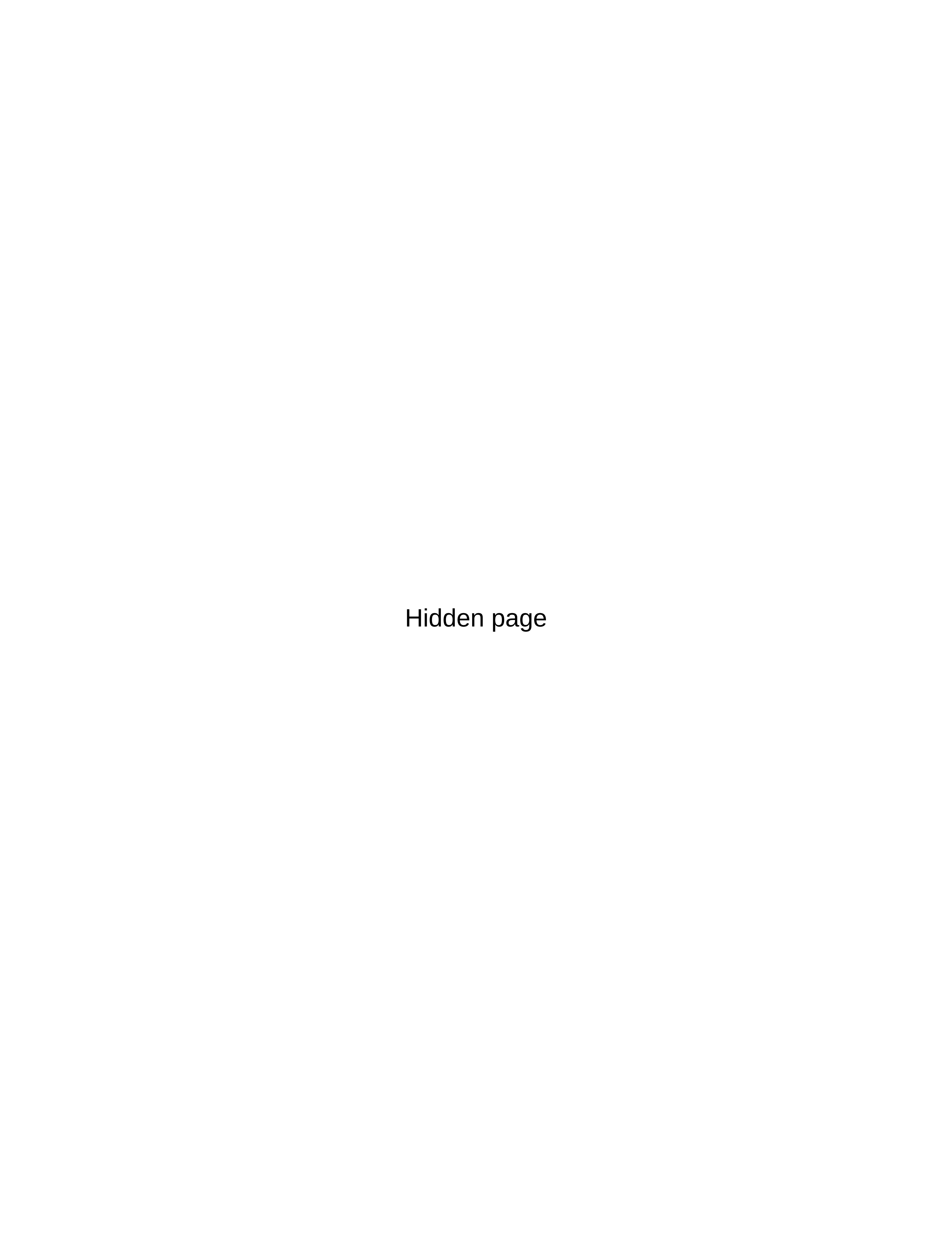
Il s'agissait d'une femme de diplomate qui avait accompagné son mari lors d'un voyage officiel au Proche Orient. Au cours d'un banquet elle avait mangé un plat traditionnel à base de boeuf cru. Trois mois plus tard, elle remarqua des éléments blancs, rectangulaires dans ses selles (d'une taille d'environ 1x2x0,2 cm). Le laboratoire identifia ces éléments comme des anneaux (proglottis) de Taenia saginata. *Des oeufs furent également retrouvés dans ses selles.*

Elle fut rassurée par son médecin qui lui signifia que cette parasitose était bénigne. Elle fut traitée avec succès par niclosamide.

RÉSERVOIR

Le cycle du ténia du boeuf fait intervenir l'homme et le bétail (figure 52.4). Le bétail s'infecte par l'ingestion d'oeufs provenant de selles d'hommes parasitées ; l'homme s'infecte en consommant de la viande de boeuf qui contient des larves infestantes (cysticerques). Les oeufs libèrent les larves dans l'intestin des bovidés, elles passent dans la circulation sanguine et gagnent les tissus périphériques où elles se transforment en larves cysticerques (chapitre 53). Le téniasis du boeuf n'est présent que dans les régions où les hommes défèquent à proximité des troupeaux. Toutefois, ce type de régions se trouve dans la plupart des pays.

Tous les téniasis sont en relation avec des habitudes culinaires ; on les trouve surtout dans les pays où les populations consomment les aliments peu cuits ou crus (comme dans le cas clinique). Ce n'est pas le seul facteur en cause puisque la transmission est aussi fortement corrélée avec le niveau d'hygiène. Ces parasitoses


Hidden page

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La plupart des ténias sont diagnostiqués par l'examen parasitologique des selles. Les anneaux sont suffisamment gros pour être vus à l'oeil nu. Les oeufs (31-43 μm de diamètre) sont suffisamment gros pour être identifiés au faible grossissement du microscope (X100). Bien que les oeufs du ténia du porc et du boeuf soient morphologiquement identiques, les anneaux sont suffisamment différents pour être distingués par un observateur expérimenté (ceux de *T. solium* ont de multiples ramifications utérines).

La plupart des malades (plus de 90%) sont guéris par une prise unique de niclosamide. Pour les autres, l'échec est souvent dû aux nausées et aux vomissements survenus lors du traitement ; habituellement ils sont guéris après une deuxième cure.

LECTURES CONSEILLÉES

Ettling J. The germ of laziness: Rockefeller philanthropy and public health in the new South. Cambridge: Harvard University Press, 1981.

Freedman DO, Zierdt WS, Lujan A, Nutman TB. The efficacy of ivermectin in the chemotherapy of gastrointestinal helminthiasis in humans. J Infect Dis 1989;159:1151-1153.

Genta RM, Weesner R, Douce RW, Huitger-O'Connor T, Walzer PD. Strongyloidiasis in U.S. veterans of the Vietnam and other wars. JAMA 1987; 258:49-52.

Maxwell C, Hussain R, Nutman TB, Poindexter RW, Little MD, Schad GA, Ottesen EA. The clinical and immunological responses of normal human volunteers to low dose hookworm *(Necator americanus)* infection. Am J Trop Med Hyg 1987;37:126-134.

Neva FA. Biology and immunology of human strongyloidiasis. J Infect Dis 1986;153:397-406.

Phillis JA, Harrold AJ, Whiteman GV, et al. Pulmonary infiltrates, asthma and eosinophilia due to *Ascaris suum* infestation in man. N Engl J Med 1972;286:965-970. (An account of a fraternity stunt in which unsuspecting students were given pig ascaris.)

Tableau 53.1. Principaux helminthes tissulaires et sanguins

Exemple	Réservoir	Mode de transmission	Manifestations cliniques
Contamination par ingestion			
Ténias			
Kyste hydatique : *Echinococcus granulosus*	Moutons, bovins, chevaux	Féco-orale (oeufs)	Compressions tumorales des organes de voisinage. Le plus souvent la localisation est hépatique mais elle peut être pulmonaire, concerner le SNC, voire n'importe quel organe.
Cysticercose : *Taenia solium*	Porcs	Alimentaire	Les compressions tumorales les plus graves concernent le SNC
Nématodes		Féco-orale (oeufs)	Manifestations générales avec malaise, éosinophilie, hépatomégalie et splénomégalie
Larva migrans viscérales :			
Toxocara canis	Chiens		
T. catis	Chats		
Trichinose : *Trichinella spiralis*	Porcs (ours)	Alimentaire	Les contaminations modérées se manifestent par de la diarrhée et un oedème péri-orbitaire ; les contaminations massives peuvent être létales par atteinte du coeur ou du SNC
Ver de Guinée ou *Dracunculus medinensis*	Hommes	Ingestion d'eau	Malaise, fièvre, autres manifestations générales qui surviennent 1 an après la contamination, lorsque le ver est devenu adulte
Douves	Animals, hommes ? (les métacercaires sont chez les crabes)	Alimentaire	Atteinte pulmonaire avec risque de ruptures de kystes et de surinfection bactérienne. Bronchite chronique. Tableau de tuberculose
Douves pulmonaires ou paragonimoses : *Paragonimus westermani*			
Douves hépatiques : *Clonorchis sinensis*	Poissons, animaux, hommes	Alimentaire (les métacercaires sont dans des poissons d'eau douce)	Le plus souvent asymptomatique ; en cas de contamination massive risque d'obstruction biliaire, d'inflammation chronique, de cancer du foie
Contamination par pénétration trans cutanée			
Trématodes sanguins	Hommes	Contact peau-eau (cercaires)	Les symptômes varient selon l'importance de la charge infectieuse. Cela va des formes asymptomatiques, aux hématuries jusqu'aux cancers de la vessie (*S. haematobium*) ; de la présence de sang dans les selles jusqu'aux signes d'hypertension portale (*S. mansoni* et *S. japonicum*)
Schistosomes : *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*			
Nématodes			
Larva migrans cutanées	Chiens, chats	Contact selles-peau (larves filariformes)	Lésions cutanées superficielles qui progressent de ≤ 2 cm/jour
Filaires			
Filarioses lymphatiques *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*	Hommes	Piqûres de moustiques	La symptomatologie va des formes asymptomatiques aux éléphantiasis des jambes, du scrotum, des seins avec des accès récurrents de fièvre
Cécité des rivières ou onchocercose : *Onchocerca volvulus*	Hommes	Simulies	Nodules sous-cutanés multiples ; cécité due aux microfilaires ; prurit

CONTAMINATION ET PATHOGÉNICITÉ

Le cycle de *Trichinella* est représenté figure 53.1. Après ingestion d'aliments parasités par des formes enkystées de *Trichinella* (le plus souvent de la viande de porc insuffisamment cuite), la larve se développe dans l'intestin grêle (que ce soit chez l'homme ou le porc). Les vers adultes émettent des larves qui traversent la muqueuse digestive et disséminent par voie lymphatique et sanguine (cette phase s'accompagne de diarrhée et de douleurs). Les larves s'enkystent dans les fibres squelettiques musculaires et myocardiques où elles induisent une réponse inflammatoire. Habituellement, les kystes se calcifient, bien que les larves puissent rester en vie plus de 30 ans. Le cycle est bouclé lorsque le muscle parasité est consommé.

Ces dernières années, l'incidence de la trichinose a diminué, comme le démontre la prévalence des kystes de *Trichinella* retrouvés lors d'autopsies. On a enregistré une diminution de 16% à moins d'1% au cours des 30-40 dernières années, diminution que l'on peut expliquer en partie par la législation qui interdit l'alimentation des porcs avec des détritus non cuits et par l'information du public, dont la connaissance vis-à-vis du danger de la consommation de viande de porc mal cuite s'est améliorée. *Trichinella* peut parasiter d'autres animaux tels que les sangliers, les ours (bruns ou polaires), (NdT : en France, des chevaux parasités ont été à l'origine d'épidémies) et être responsable d'épidémies chez les chasseurs et les esquimaux.

Les manifestations cliniques sont corrélées avec la charge parasitaire tissulaire ; elles vont des formes asymptomatiques aux formes fatales. Différentes études suggèrent que les contaminations massives (ingestion de nombreuses larves) sont responsables de formes plus sévères et d'incubation plus courte (2-

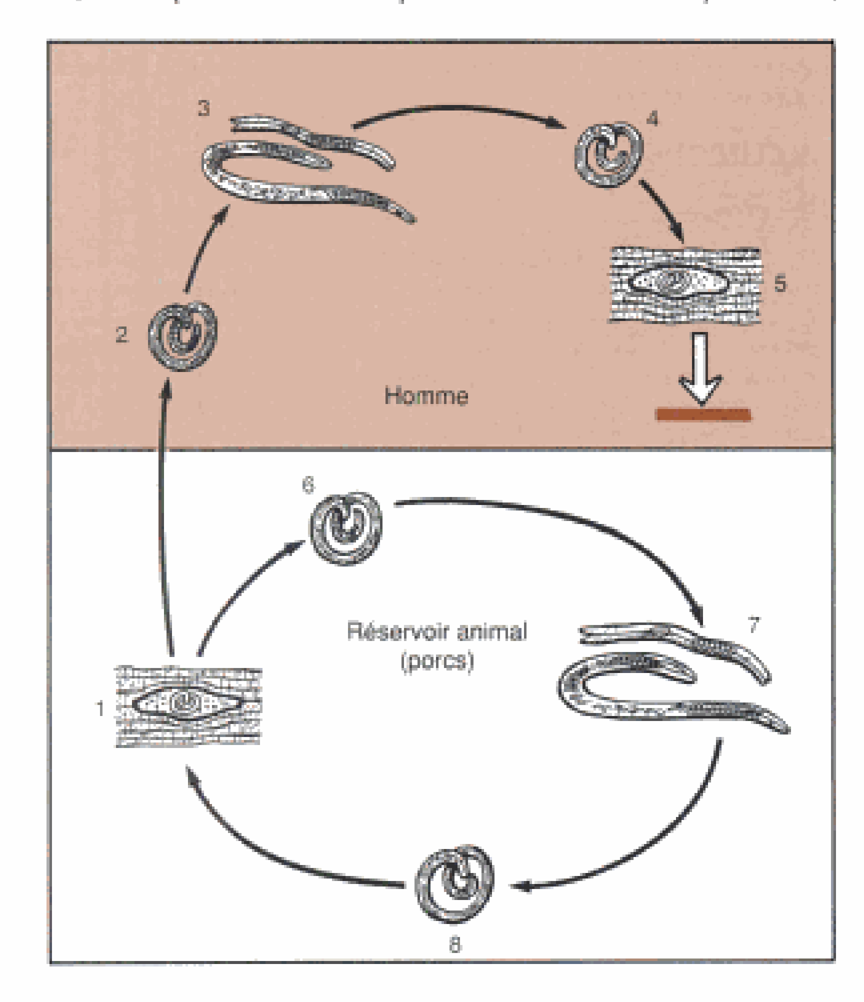


Figure 53. 1. Cycle de *Trichinella spiralis*. L'homme s'infecte en consommant de la viande de porc mal cuite contenant des larves de trichine enkystées (1). Après ingestion, les larves sont libérées dans l'intestin (2), elles se transforment en adultes (3), et émettent des larves qui envahissent la paroi intestinale et gagnent la circulation sanguine (4), elles s'enkystent dans les cellules des muscles striés et les cellules myocardiques (5). Comme le représente la flèche blanche qui indique un trait horizontal, chez l'homme, le cycle ne peut se poursuivre (NdT l'homme est une impasse parasitaire pour *Trichinella*). Chez l'animal, le cycle est identique, que ce soit pour le porc, réservoir, ou l'ours (voir de 6 à 8 dans la partie inférieure du diagramme).

3 jours versus 10 jours ou plus). Les malades infectés par 1000 à 5000 larves par gramme de muscle peuvent décéder par atteinte cardiaque ou neurologique. Des études expérimentales chez l'animal ont démontré l'importance de l'immunité cellulaire dans le contrôle de l'infection par *Trichinella*. Par exemple, la forte éosinophilie observée au cours d'une infection avec infestations multiples nécessite l'intégrité de l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T préalablement sensibilisés).

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La détection d'anticorps sériques spécifiques est utile pour le diagnostic. Toutefois, elle n'apparaît classiquement que 3 à 4 semaines après la contamination et n'est donc pas contributive pour le diagnostic des formes sévères (dont l'incubation courte peut être réduite à 2 ou 3 jours). Chez ces malades, l'examen microscopique (au faible grossissement) de biopsies musculaires retrouve souvent des larves de *Trichinella*, ce qui permet un diagnostic précoce.

L'association corticoïdes et thiabendazole a été proposée pour les formes sévères (avec myocardite et/ou encéphalite). Cependant, aucun essai thérapeutique contrôlé n'a pu démontrer une quelconque efficacité thérapeutique médicamenteuse. Toutefois, le thiabendazole et le mébendazole, utilisés pour leur action anthelminthique, ont aussi une activité anti-inflammatoire qui pourrait agir de façon symptomatique.

Infections tissulaires dues à des ténias

Les larves (cysticerques) de quelques espèces de ténias ont une localisation tissulaire et peuvent être à l'origine de graves complications. Leur cycle est illustré figure 53.2. La pathologie due aux larves du ténias de porc est connue sous le nom de cysticercose ; celles dues aux ténias de carnivores sont connues sous le nom d'échinococcoses.

CAS CLINIQUE

Cysticercose

Une infirmière de 33 ans avait été volontaire de la paix 10 ans plus tôt en Thaïlande. A son retour, elle avait émis des anneaux de ténia de porc dans ses selles. Il y a deux ans (8 ans après son retour), elle avait présenté de multiples nodules sous-cutanés sur le thorax et les bras. Au moment de l'hospitalisation, elle se plaignait de céphalées, celles-ci s'étaient accompagnées de deux crises d'épilepsie généralisée ce qui justifia son admission aux urgences. Le scanner cérébral révéla 42 lésions compatibles avec des lésions de cysticercose. Les céphalées s'aggravèrent au cours du traitement par praziquantel. Toutefois, les corticoïdes réduisirent l'oedème cérébral et le traitement anti-comitial contrôla l'épilepsie aussi la malade fut-elle capable de prendre par elle-même le traitement par praziquantel. Un an plus tard, le traitement anti-comitial fut interrompu et l'on ne constatait pas de lésions cérébrales supplémentaires.

Echinococcoses

Une femme de 39 ans, indienne Navaro, consultait pour des douleurs abdominales. Deux ans plus tôt, elle avait ressenti une pesanteur au niveau du quadrant supérieur droit de l'abdomen. Depuis cette époque, cette sensation avait augmenté. L'examen mettait facilement en évidence une masse (8×10 cm) dans l'aire hépatique. L'examen parasitologique des selles ne retrouvait pas d'oeufs de ténia. Un scanner hépatique révélait une masse kystique (12 cm de diamètre) compatible avec un kyste hydatique. La sérologie retrouvait des anticorps anti-échinocoque. Le kyste fut retiré chirurgicalement, la masse étant refroidie avec de l'azote liquide pour prévenir le risque de contamination du péritoine par le contenu du kyste.

pays en voie de développement. A Mexico, entre 10 à 15% des malades hospitalisés pour troubles neurologiques ont une cysticercose cérébrale à l'autopsie (NdT : à la Réunion, la cysticercose est une des premières causes d'épilepsie).

PATHOGÉNICITÉ

Que ce soit pour l'échinococcose ou la cysticercose, la pathogénicité est globalement la même. Les parasites se localisent sous la peau ou dans les tissus d'organes profonds tels que le cerveau ou le foie. Ils sont à l'origine de kystes dont la paroi est entourée par une capsule fibreuse qui provient du tissu de l'hôte. Pour l'échinococcose, les kystes se développent jusqu'au moment où en leur sein se forment des vésicules filles (chacune d'entre elles contenant un ténia embryonnaire). Les kystes hydatiques hépatiques sont habituellement peu symptomatiques si leur diamètre est inférieur à 8 à 10 cm. S'ils se fissurent ou se rompent, la mort peut survenir par choc anaphylactique (NdT : ou secondairement par échinococcose disséminée).

Par ailleurs, pour la cysticercose, les kystes gardent une taille constante de 1 à 2 cm, jusqu'à ce qu'ils meurent. En dehors du système nerveux central (SNC), la cysticercose est habituellement asymptomatique. Par contre, pour le SNC, même de petits kystes peuvent être à l'origine de troubles neurologiques comme épilepsie et cécité. La cysticercose est un bon exemple de corrélation entre localisation parasitaire et gravité. La symptomatologie peut apparaitre à la mort des parasites lorsque la réponse inflammatoire tissulaire de l'hôte est exacerbée. Ceci se produit classiquement 5 à 10 ans après l'infection avec des délais extrêmes de 50 ans.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Puisque la cysticercose survient habituellement en l'absence de symptomatologie digestive, son diagnostic repose sur ses manifestations tissulaires (en incluant les lésions constatées au scanner cérébral ou à la radio musculaire). La sérologie peut être utile, surtout pour les malades européens, américains ou originaires de pays dans lesquels l'incidence est faible. Chez les malades uniquement porteurs de *T. solium* intestinal (téniasis sans cysticercose), la sérologie est classiquement négative.

Le praziquantel est un traitement efficace de la cysticercose qui agit par antagonisme calcique. Il détruit le parasite et diminue la taille des lésions par affaissement des kystes qui perdent leur contenu. La plupart des parasites sont, en fin de compte, résorbés par l'hôte. Cependant, la symptomatologie cérébrale peut transitoirement s'aggraver au cours du traitement en raison de l'inflammation due à la mort des kystes. Comme cela a été précisé dans le cas clinique, l'utilisation conjointe de corticoïdes diminue les céphalées et le risque comitial lié au traitement. Le traitement ne permet pas de contrôler la parasitose en raison du délai entre la phase digestive (les malades sont asymptomatiques mais leurs selles sont infectieuses pour les porcs) et la phase symptomatique. Pour lutter contre la transmission des parasites, le traitement devrait être administré précocément. Avant l'utilisation du praziquantel, il n'y avait pas de traitement médical de la cysticercose. Seule la chirurgie pouvait être proposée, notamment pour les localisations critiques comme par exemple pour une lésion cérébrale située au niveau de l'acqueduc de Sylvius.

Pour l'échinococcose, aucun médicament n'a démontré ni son efficacité ni son inocuité. Bien que le mébendazole ait été utilisé, la plupart des études restent anecdotiques et son administration a été associée à quelques décès (par ailleurs inexpliqués). L'exérèse chirurgicale est un traitement radical qui peut guérir le malade bien qu'elle s'accompagne d'un risque de dissémination de la parasitose.

Différentes techniques peuvent être utilisées pour limiter le risque de dissémination (instillation de formol, de nitrate d'argent, cryochirurgie à l'azote liquide).

HELMINTHES TISSULAIRES À PÉNÉTRATION TRANSCUTANÉE

Dans ce groupe sont inclus les helminthes qui pénètrent directement à travers la peau : les schistosomes (trématodes) et ceux qui pénètrent la peau par l'intermédiaire de piqûres d'insectes : les filaires (nématodes).

Schistosomiase (NdT : synonyme de bilharziose)

La schistosomiase est une pathologie grave et fréquente des régions tropicales. On estime que 200 à 300 millions de personnes sont infectées dans le monde. La schistosomiase est responsable de symptômes variés qui dépendent de la localisation des vers adultes et de leurs oeufs dans l'organisme. Les trois espèces principales : *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, ont des répartitions géographiques différentes et sont retrouvées fréquemment sous les climats chauds. Ces répartitions dépendent de la présence d'un escargot, hôte intermédiaire obligatoire. Le cycle de la schistosomiase est illustré figure 53.3.

CAS CLINIQUE

Cas 1 -Schistosomiase digestive

Il s'agissait d'une femme de 48 ans, originaire d'Egypte. Depuis plusieurs années elle avait remarqué que ses selles étaient noires. L'année précédent la consultation elle avait présenté deux épisodes d'hématémèse (vomissements sanglants). L'endoscopie oesogastrique révéla que des varices oesophagiennes étaient à l'origine des saignements. L'examen de selles retrouvait des oeufs viables de S. mansoni *et la malade fut traitée par praziquantel.*

Cas 2 - Schistosomiase urinaire

Il s'agissait d'une européenne qui avait travaillé en Afrique de l'Est pendant 10 ans pour un projet d'irrigation des cultures. L'année précédent la consultation elle avait présenté des épisodes d'hématuries (urines sanglantes). L'examen parasitologique des urines avait retrouvé des oeufs de S. haematobium. *La cystoscopie révélait un «tapis sableux» compatible avec l'évolution granulomateuse de l'atteinte vésicale bilharzienne. Des biopsies vésicales retrouvaient des oeufs typiques. La malade fut traitée par praziquantel en dose unique (40 mg/kg).*

CONTAMINATION ET PATHOGÉNICITÉ

Le cycle des schistosomes nécessite la présence de différents escargots d'eau douce, hôtes intermédiaires indispensables. La forme infectieuse parasitaire est libérée par les escargots et nage à la recherche de son hôte. Puisqu'aux Etats-Unis ces escargots sont absents, la schistosomiase ne peut se contracter dans ce pays et ceci malgré l'émigration de personnes infectées provenant d'Afrique ou du Moyen-Orient. Les hôtes intermédiaires requis sont, par contre, présents aux Caraïbes.

La forme infectieuse libérée par les mollusques est appelée cercaire. Elle peut pénétrer la peau au contact de l'eau, quelle que soit la raison de ce contact : personnes immobiles, nageurs, marcheurs comme les riziculteurs (cas 2). Dans l'organisme, les cercaires perdent leur queue et se transforment en schistosomules, formes qui transitent par le courant circulatoire. Elles passent de la circulation pulmonaire au système veineux portal où elles maturent. Après plusieurs semaines, les adultes (mâles et femelles) gagnent les plexus veineux du colon (*S.*

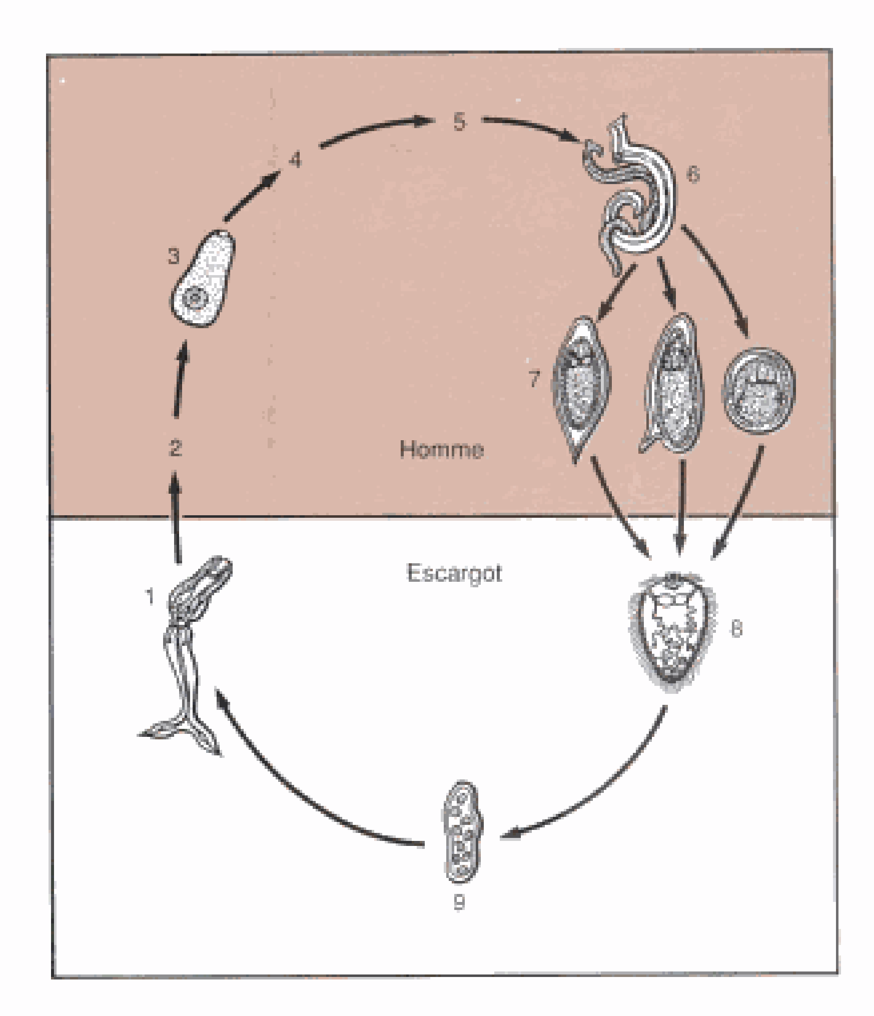


Figure 53.3. Cycle des schistosomes. L'homme se contamine par contact cutané avec de l'eau douce contenant des formes infectieuses : les cercaires (1). Les cercaires pénètrent la peau saine, non lésée (2), elles perdent leur queue et se transforment en schistosomules (3). Elles circulent par voie sanguine, pénètrent les poumons (4), et gagnent le système veineux hépatique (5) où elles deviennent adultes (6). Après 6 à 8 semaines, les adultes mâles et femelles gagnent différents plexus veineux de l'organisme : de la vessie (*S. haematobium*), du colon (*S. mansoni*), de l'intestin grêle (*S. japonicum*). Ils y persistent durant plusieurs dizaines d'années, libérant des oeufs caractéristiques d'espèce (de gauche à droite (7) : *S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum*).

Les oeufs, rejetés en eau douce, libèrent des miracidium (8) qui infectent un escargot, hôte intermédiaire obligatoire. Dans l'escargot, il se produit une multiplication parasitaire sous forme de sporocystes (9). Libérées, les sporocystes se transforment en cercaires (1) et le cycle est bouclé.

mansoni), du grêle (*S. japonicum*) ou de la vessie (*S. haematobium*). Les couples peuvent copuler unis l'un à l'autre pendant une dizaine d'années voire plus. Les oeufs peuvent être excrétés avec les selles (*S. mansoni*, *S. japonicum*) ou l'urine (*S. haematobium*). Le cycle est bouclé lorsque les oeufs sont émis en eau douce où ils éclosent et lorsque la larve pénètre le mollusque hôte intermédiaire.

Les vers adultes de *S. mansoni* et de *S. japonicum* résident dans les plexus veineux intestinaux. Les oeufs qu'ils émettent gagnent l'intestin et le foie. La pathogénicité de la schistosomiase est due à la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis des oeufs. Elle entraine une fibrose périportale hépatique pouvant se compliquer d'hypertension portale responsable de varices oesophagiennes (cas 1). Les adultes de *S. haematobium* vivent dans les plexus veineux vésicaux. Les oeufs émis sont responsables d'hématurie, de granulomes bilharziens vésicaux dont la dégénérescence cancéreuse est possible. L'atteinte vésicale et urétérale (obstructions) peut favoriser la survenue d'infections bactériennes avec un risque de septicémie à bactéries gram négatif.

La pathogénicité de la schistosomiase est due aux oeufs, responsables de la formation de granulomes au cours de la réponse inflammatoire de l'hôte. Comme pour d'autres helminthiases tissulaires, la présence d'une éosinophilie et d'une augmentation des IgE est fréquemment retrouvée chez les personnes infectées. Des études récentes semblent démontrer que les anticorps de type IgE auraient un rôle protecteur vis-à-vis des réinfestations. Les vers adultes qui vivent dans les vaisseaux sanguins ne sont pas reconnus par l'hôte comme des étrangers ce qui explique qu'ils puissent vivre ainsi plusieurs dizaines d'années.

La réaction tissulaire, responsable d'une fibrose provoquée par les oeufs de schistosomes, est vraisemblablement médiée par des cytokines. Elle est à l'origine des complications à long terme. Les raisons de cette réponse immunitaire excessive n'est pas encore identifiée mais fait intervenir les lymphocytes T4.

La réponse immunitaire ignore les vers adultes (mâles et femelles) qui peuvent persister plusieurs dizaines d'années dans les vaisseaux des plexus veineux. Différentes études ont démontré que les vers adultes ont des protéines de l'hôte adsorbées à leur surface. D'après ces observations, il semblerait que le parasite échappe à la réponse immunitaire de l'hôte grâce à ce déguisement protéique.

La pénétration transcutanée des cercaires s'accompagne souvent de prurit. Les cercaires de schistosomes animaux (oiseaux, poissons) sont aussi responsables de prurit après pénétration transcutanée mais ces cercaires non humaines sont incapables de circuler par voie sanguine et de maturer dans l'organisme humain.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La plupart des schistosomiases sont diagnostiquées par un examen microscopique de selles (*S. mansoni*, *S. japonicum*) ou d'urine (*S. haematobium*) ou de biopsie de muqueuse rectale (*S. mansoni*) (NdT : la biopsie de muqueuse rectale peut également mettre en évidence les oeufs de *S. mansoni*, *S. japonicum* et *S. haematobium*). Les oeufs de schistosomes sont suffisamment gros (150 X 60 µm) pour être aisément identifiables dès le faible grossissement (X100). Toutefois il peut être difficile de mettre en évidence les oeufs chez des malades présentant une infection chronique et susceptibles de développer des complications. Pour de tels malades la sérologie à la recherche d'anticorps antischistosomes peut être une aide. Toutefois une sérologie positive ne permet pas de distinguer entre une infection récente ou ancienne, pas plus qu'entre une infection massive ou minime. La sérologie est surtout intéressante pour les personnes qui ont eu une exposition unique en zone d'endémie. Pour les autochtones la sérologie n'est pas d'un grand recours puisque la plupart ont une sérologie positive qu'ils aient présenté ou non des antécédents de complications.

Le praziquantel est le traitement de choix de la bilharziose. L'oxamniquine, qui peut également être administré en prise unique, est une alternative pour *S. mansoni* . Ces deux médicaments administrables par voie orale sont utilisés comme traitement de masse alors que ceci était impossible avec les traitements anciens qui utilisaient les dérivés de l'antimoine, médicaments nécessitant une administration prolongée par voie veineuse. Les traitement antischistosomes par dérivés de l'antimoine sont souvent toxiques, ils se compliquent d'hépatite, de myalgies, de fièvre et sont souvent incapables de détruire les vers adultes.

FILARIOSES

Les principales filarioses humaines sont la filariose lymphatique (responsable d'éléphantiasis) et l'onchocercose (cécité des rivières). Pour la filariose lymphatique les vers adultes vivent dans les lymphatiques, pour l'onchocercose, ils vivent dans le tissus sous-cutané. Les larves, appelées microfilaires, circulent dans le tissu sous-cutané ou par voie sanguine. La filariose lymphatique affecte 200 millions d'habitants des pays tropicaux et tout particulièrement l'Asie. Cette filariose entraîne des lésions tissulaires avec hypertrophie sclérofibreuse du derme et de l'hypoderme (connues sous le nom d'éléphantiasis). Environ 50

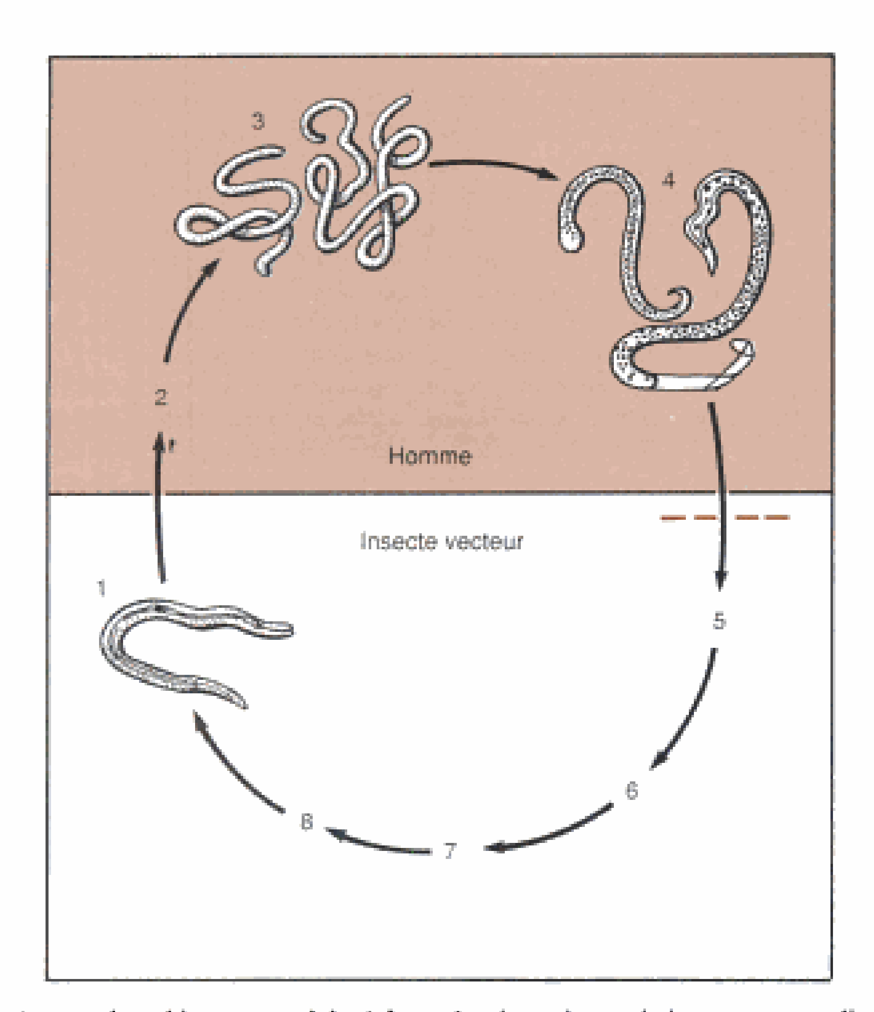


Figure 53.4. Cycles des filaires -onchocercose et filarioses lymphatiques. L'homme se contamine par piqûres de simulies (onchocercose) ou de moustiques (filarioses lymphatiques). Après l'inoculation les larves infectieuses, de stade trois (1), se transforment (2) en vers adultes (3), capables de libérer des microfilaires dans le tissus sous-cutanée (onchocercose) ou dans les lymphatiques (filarioses lymphatiques) (4).

Les microfilaires sont ingérées par l'insecte vecteur au cours d'un repas sanguin. Elles se transforment en différents stades larvaires (5 à 8) pour aboutir, après environ 2 semaines, à la larve infectieuse de stade trois (1). La ligne pointillée entre 4 et 5 indique que la transmission naturelle de l'onchocercose est impossible aux Etats-Unis puisque le vecteur, la simulie, est absente de ce pays. Par contre, les moustiques vecteurs des filarioses lymphatiques sont présents aux Etats-Unis, mais la transmission ne s'observe pas puisqu'il n'y a pas suffisamment d'hommes parasités pour constituer un réservoir (NdT : il en est de même en Europe).

(comme les schistosomes adultes). Les mécanismes immunitaires pouvant expliquer la tolérance de ces parasites ne sont pas complétement connus ; ils font intervenir une augmentation de l'activité des lymphocytes T8 dans leur fonction suppressive.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Lorsque la filariose entraîne une circulation sanguine de microfilaires (filariose lymphatique) le diagnostic repose sur le frottis sanguin. Parfois les microfilaires sont en faible concentration, le diagnostic est alors difficile. La sensibilité de la technique peut être améliorée par une lyse des globules rouges par un détergent, par l'utilisation d'un filtre (qui concentre les microfilaires et les globules blancs) et par l'horaire nocturne du prélèvement pour les filaires à périodicité nocturne (*W. bancrofti*). Pour les filarioses dont les microfilaires circulent dans le derme le diagnostic se fait par biospsie cutanée exsangue. Quelle que soit la filariose, les microfilaires sont identifiées par un examen microscopique après coloration au Giemsa (à l'objectif à immersion). Des études récentes suggèrent qu'une détection antigénique à l'aide d'anticorps anti-filariens pourrait être une technique plus sensible et facile à mettre en oeuvre.

Le traitement disponible pour les filarioses lymphatiques n'est pas satisfaisant. La diéthylcarbamazine et l'ivermectine réduisent l'émission des microfilaires mais ne détruisent pas les vers adultes. La diéthylcarbamazine peut être à l'origine de réactions systémiques sévères (comme dans le cas clinique n°1). Ces complications semblent être en relation avec une libération massive d'antigènes à l'origine de la formation de complexes antigènes-anticorps (réaction d'hypersensibilité de type III, voir chapitre 5). La diéthylcarbamazine peut

Ectoparasites (gale et poux)

54

Edward N. Robinson, Jr. et Zell A. McGee

La gale est due à des acariens. Les poux sont des insectes. Ce sont des ectoparasites qui ont la particularité de vivre sur ou dans la peau sans jamais pénétrer les tissus profonds (tableau 54.1). Souvent nous sommes piqués ou mordus par différents arthropodes : moustiques, taons, puces, tiques ou aoûtats dont le but principal est de se nourrir de sang. Quand ces arthropodes persistent longtemps sur notre peau on parle d'infestation ; la gale et les pédiculoses en sont les plus communes. Comme la transmission de la gale n'est pas uniquement sexuelle, tout l'entourage doit être traité.

CAS CLINIQUE

Mr S. 25 ans se plaignait depuis plusieurs semaines d'un prurit féroce associé à une éruption faite de papules érythémateuses localisées à l'aine, aux coudes, et aux mains. A cause de démangeaisons permanentes, il était devenu insomniaque depuis 2 jours. La sévérité du prurit était évidente, en raison des lésions de grattage visibles sur la peau et du sang retrouvé sur son pyjama ; le prurit étant particulièrement intense la nuit. Il vivait avec sa femme et ses deux enfants, qui, eux ne présentaient aucun symptôme, par contre son chien était galeux.

CYCLE

Qu'est-ce que la gale ? C'est une parasitose due à *Sarcoptes scabiei*, un acarien long de 400 µm (dont on ne distingue pas la tête du reste du corps). Il possède 4 paires de pattes, deux antérieures ou palpes suceurs et deux postérieures qui portent des soies. Les sarcoptes ressemblent à un gant de baseball avec des pattes. Dans le règne des parasites, les sarcoptes sont de véritables voyageurs ; il peuvent se déplacer à la vitesse d'un pouce par minute (NdT : un pouce = 2 cm 54) parcourant ainsi la distance qui sépare le cou du poignet en quelques heures. Dès qu'il parvient sur la peau, le sarcopte se localise rapidement dans des régions préférentielles - les mains (surtout entre les doigts et sur les faces latérales des doigts), les poignets, les coudes, les creux axilaires, le tronc, la région péri-ombillicale, l'aine et les fesses. Les sarcoptes sont rarement retrouvés au-dessus du cou.

Les sarcoptes ne peuvent survivre longtemps sur des supports inertes. Ils sont détruits par les températures élevées (10 mn à 50°C) et sont paralysés par le froid (16°C). Le réservoir naturel est l'homme parasité.

Les sarcoptes creusent des sillons dans les couches superficielles de l'épiderme. Ils progressent de 0,5 à 5 mm/jour (figure 54.1). Leur longévité est de 30 jours. Leur existence est consacrée à creuser, ingérer, mastiquer la peau et occasionnellement à gagner la surface pour chercher un partenaire. Après l'accouplement, la femelle dépose 2 à 3 oeufs par jour dans le sillon (figure 54.2).

Tableau 54.1. Quelques ectoparasites de l'homme

Type d'ectoparasite	Nom de Genre	Maladie
Acariens	*Sarcoptes*	Gale
Poux	*Pediculus*	Pédiculose de tête ou de corps
	Phtirius	Phtiriase (morpions)
Asticots	*Dermatobia*	Myases furonculoïdes

AUTRES ECTOPARASITES

D'autres sarcoptes sont à l'origine de la gale du chien (il se gratte et perd ses poils), ils peuvent être transmis à l'homme. Toutefois, la gale du chien n'évolue pas chez l'homme, elle est limitée dans le temps et dans ses localisations (bras et jambes du propriétaire du chien).

La gale doit être différenciée, par ses manifestations et son aspect cutané, d'autres causes d'infestations génitales comme la phtiriase qui est due à *Phtirius pubis*, plus connu sous le nom de morpion (tableau 54.1). Les poux de pubis restent superficiels et ne pénètrent pas la peau. Ils possèdent trois paires de pattes dont les extrémités en forme de pince leur permet de se fixer sur les poils de gros diamètre. Les adultes se nourrissent de sang, il mordent la peau, leur salive contient des subtances anticoagulantes qui favorisent la succion. La femelle fait adhérer ses oeufs à la base des poils (lentes). La plupart des lentes se trouvent à 5 mm de la base du poil puisque les oeufs éclosent entre 5 à 10 jours et qu'un poil croît d'environ un millimètre par jour. Les lentes adhérent fortement aux cheveux à la différence des pellicules.

CONTAMINATION

Pendant de nombreuses années, on a considéré que la gale ne concernait que les personnes pauvres à hygiène défectueuse et qu'elle était transmise au cours «d'aventures sociales» telles que la promiscuité sexuelle. Cependant, cette conception de la gale comme maladie des miséreux a été contredite avec force par John H. Stokes (JAMA 1936; 106: 674) :

«la gale est une maladie de la vie en groupe, de la promiscuité et des voyages, de la famille, de l'école et des vacances. Un fléau pour les armées, les campements et les taudis. Elle peut pénétrer tout aussi bien une école huppée que le camp de Wawa Wawa ou le château de l'industriel qui trône sur la montagne. Elle ignore les démarcations sociales et peut aussi bien expliquer le prurit du magnat, du membre de la haute société ou du professeur d'université».

D'ailleurs, la fameuse position de Napoléon Bonaparte pourrait n'être due qu'à des démangeaisons périombilicales de gale. Cinq à 30% de n'importe quelle population est porteuse de sarcoptes, le pourcentage variant selon la culture, la densité de population, et le niveau d'hygiène. Au cours de la première partie de ce siècle, des pandémies de gales sont apparues tous les 30 ans, elles sont attribuées en partie à une baisse de l'immunité des populations. Toutefois, ces cycles ont coïncidé avec les deux guerres mondiales qui ont dramatiquement diminué le niveau d'hygiène. L'absence de pandémies au cours de ces vingt dernières années est attribuée à l'absence de guerre mondiale plus qu'à tout autre modification de l'immunité des populations vis-à-vis des sarcoptes.



Figure 54.1. *Stratum corneum* de la peau, sillon de gale partiellement ouvert par une coupe parallèle à la surface cutanée. A l'extrême droite on observe un oeuf ; au milieu, une larve à moitié enfouie sous le rebord du tunnel.

La gale a été étiquetée «maladie sexuellement transmissible» alors que la plupart des infestations ne se font pas par contact génital. Le plus souvent la transmission s'effectue par contact étroit (par exemple en serrant la main ou en dormant dans le même lit qu'un partenaire infesté) ; plus rarement il s'agit d'un acte sexuel fugace. La majorité des contaminations s'effectuent au domicile, au contact d'amis ou de relations. Les enfants scolarisés, par l'intermédiaire de leurs mains, sont un excellent vecteur qui permet de transmettre la gale d'une maison à l'autre.

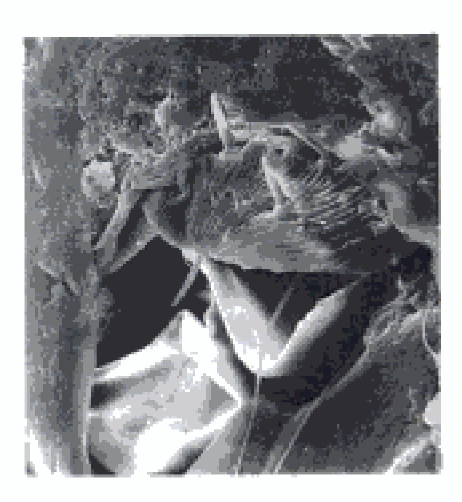


Figure 54.2. Phographie en microscopie électronique d'un scarpote et de deux oeufs au sein d'un sillon. L'aspect dégonflé des oeufs est due à la dessiccation nécessaire à la préparation de l'échantillon.

PATHOGÉNICITÉ

Pour limiter la multiplication des sarcoptes l'homme possède deux niveaux de défense : la réponse immunitaire et l'hygiène. Les sarcoptes creusent un tunnel dans la couche cornée de l'épiderme, ils y déposent leurs déjections et leurs oeufs (figure 54.1). Ces protéines étrangères peuvent se comporter comme des antigènes et provoquer chez l'hôte une réponse immunitaire à type d'hypersensibilité. La réponse immunitaire ne peut apparaître qu'après plusieurs semaines ou mois. Cependant, une fois que l'hypersensibilité apparaît, une inflammation intense des zones d'infestation se produit. D'ailleurs, le sillon serpigineux (à l'allure de serpent), témoin du tunnel, est plus facilement visible au stade de l'inflammation. Cette inflammation se manifeste par un prurit. Les sarcoptes par eux-même ne sont pas ressentis. L'inflammation contrôle l'infestation mais ne permet pas l'élimination des sarcoptes. Une fois que la réponse inflammatoire est apparue, les sarcoptes ont tendance à quitter les zones inflammatoires, comme si elles n'étaient plus «habitables».

Le deuxième niveau de défense est mécanique et sanitaire. Le grattage élimine de la peau contenant des oeufs et détruit des galeries. Les sarcoptes présents à la surface de la peau sont éliminés au cours du bain.

L'importance de la réponse de l'hôte pour le contrôle de la gale est illustrée par une entité clinique : « la gale norvégienne». Elle survient chez des malades qui ne se grattent pas ou ne peuvent se gratter. Ces personnes ont une immunité déficiente en raison de dénutrition, de cancer, de SIDA, de prise de corticoïdes, ou souffrent d'affections qui diminuent leur perception de l'inflammation (lèpre, lésions médullaires, neurosyphillis ou tabès). Chez ces malades, la multiplication des sarcoptes n'est pas contrôlée. Ils peuvent être infestés par plusieurs millions de sarcoptes responsables de croûtes cutanées épaisses. Comme ils ne sont pas conscients de leur maladie, celle-ci est généralement découverte lorsqu'une personne de l'entourage développe une gale symptomatique.

Couramment la gale norvégienne est nommée «gale avec croûtes» (NdT remarque valable pour les anglo-saxons «crusted scabies»). Son apparition chez les malades du SIDA n'a pas été une surprise compte-tenu de leur immunodépression. La cause de cette différence de pathogénicité chez les malades immunodéprimés n'est pas totalement élucidée. L'absence de réponse immune pourrait diminuer le prurit et donc limiter l'élimination des sarcoptes par le grattage ; la réponse immunitaire serait moins efficace pour éliminer les sarcoptes. En dehors de ces considérations, la gale vient augmenter la liste déjà importante des maladies qui se manifestent différemment chez les malades immunodéprimés tels les sidéens.

La gale banale et la gale norvégienne s'attaquent à une barrière de protection importante, la peau, aussi prédisposent-elles aux infections cutanées. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital en cas de septicémies causées par des bactéries cutanées potentiellement pathogènes comme les staphylocoques et les

streptocoques du groupe A. Ceci souligne l'importance de poser le diagnostic de gale dès les premiers symptômes.

DIAGNOSTIC

Différents symptômes doivent faire suspecter la possibilité d'une gale. Peu d'autres affections dermatologiques sont responsables de prurit nocturne capable d'ensanglanter couvertures et pyjamas. Peu d'autres affections dermatologiques peuvent se transmettre aux partenaires sexuels, aux membres d'une même habitation ou au sein d'une institution.

Une fois le diagnostic suspecté, le diagnostic repose sur la mise en évidence de sillons cutanés. Ils sont souvent difficiles à mettre en évidence pour un observateur inexpérimenté. Il faut éclairer tangentiellement la peau et utiliser une loupe pour les visualiser. Un liquide à base de tétracycline peut être déposé sur la peau pour colorer le sillon. Cette coloration apparait sous éclairage aux ultraviolets. Un résultat analogue peut être obtenu par l'utilisation d'encre bleue ou noire. Un mot de précaution : avant d'essuyer avec de l'alcool l'excès de tétracycline ou d'encre, il est nécessaire de prévenir le patient du désagrément de l'application d'alcool sur une excoriation.

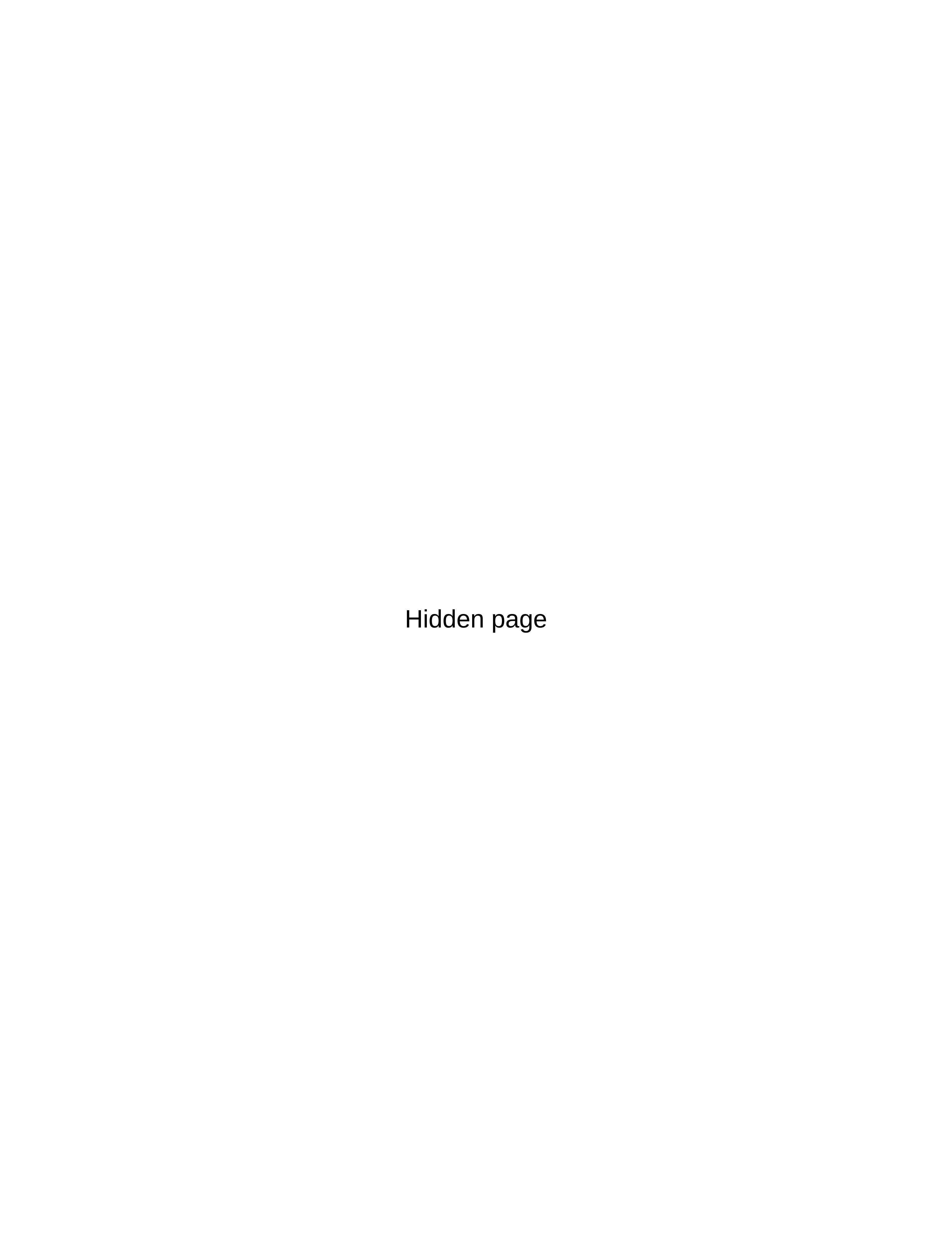
TRAITEMENT

Différentes crèmes ou lotions sont à la fois efficaces sur les sarcoptes et les poux. Elles doivent être appliquées sur la totalité du corps, du cou jusqu'aux extrémités, en insistant sur les zones de prédilection. Les vêtements et les draps doivent être lavés à haute température (il n'est pas nécessaire de les faire bouillir). Les meubles peuvent être considérés à priori comme non contaminés. Tous les membres d'une même maison, qu'ils soient symptomatiques ou non, doivent être traités simultanément.

Un point essentiel à souligner avant chaque traitement est que prurit et éruption sont provoqués par la réponse immunitaire vis-à-vis des sarcoptes - vivants ou morts. La résistance des sarcoptes aux scabicides n'est pas documentée. Ainsi, même si les sarcoptes sont détruits par une ou deux applications de scabicides, le patient peut toujours présenter un prurit intense dû à l'antigénicité des scarcoptes morts. Ces symptômes peuvent persister plusieurs semaines, jusqu'à ce que les sarcoptes soient éliminés avec la peau. La plupart des malades considèrent qu'ils sont toujours infectés tant qu'ils se grattent. Ceci conduit à des applications itératives de crèmes et de lotions. Ces applications répétées de scabicides produisent une sécheresse cutanée qui, elle-même, est cause de prurit. C'est ainsi qu'un cercle vicieux se constitue.

Les échecs thérapeutiques réels sont peu nombreux :

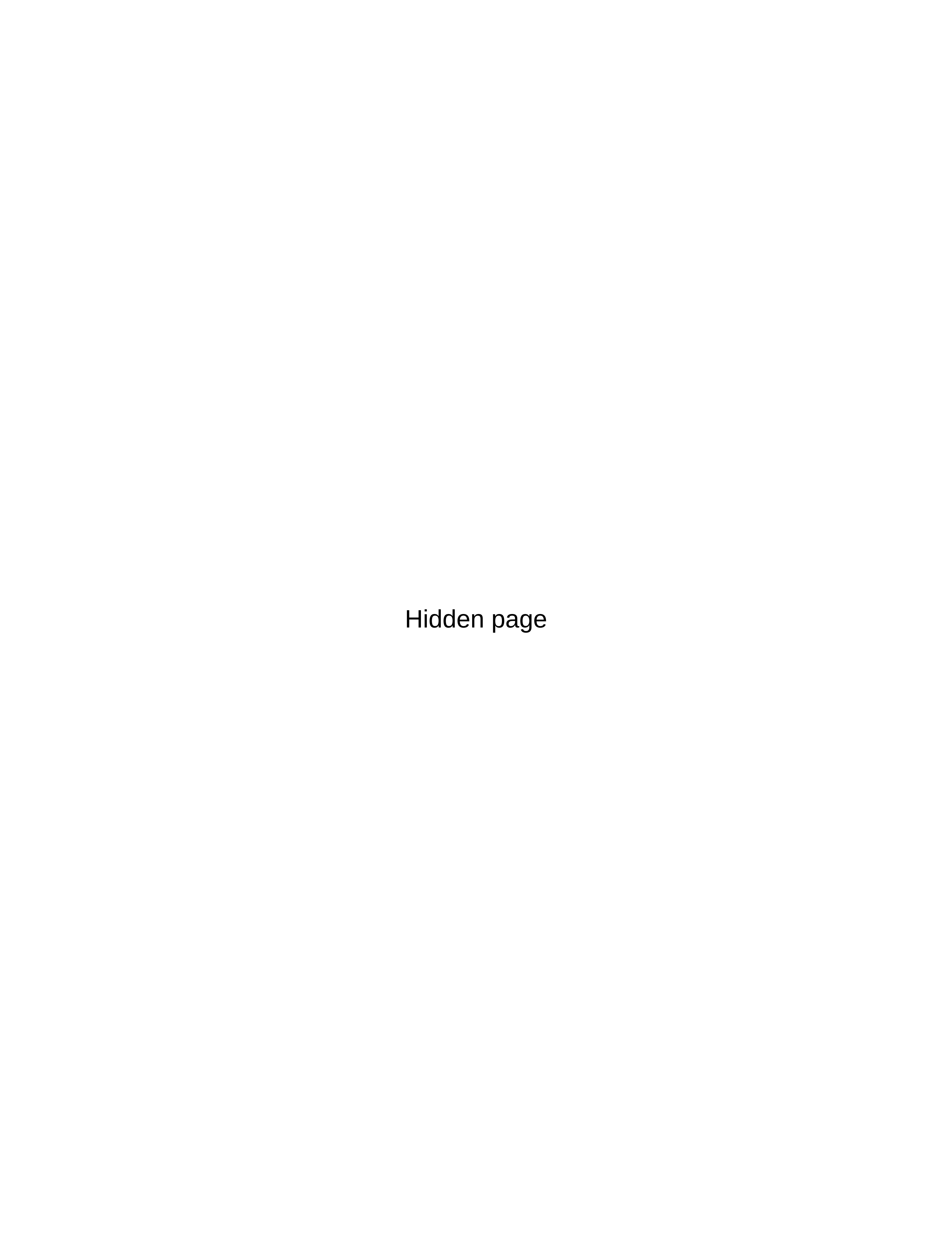
- Application incorrecte du scabicide (quelles sont les zones de peau qui ont été oubliées ?).
- Réinfestation (est-ce que tous les membres de l'habitation et tous les partenaires sexuels ont été traités ?).
- Réémergence de sarcoptes à partir d'oeufs qui n'ont pas été détruits en raison d'une application unique du scabicide.


Hidden page

HELMINTHES (VERS)

(essayer d'identifier les noms latins mais il est inutile de les apprendre)

	Réservoir	Mode de transmission	Localisation dans l'organisme	Pathologie principale	Chapitre(s)
Tube digestif					51
Ténia (plusieurs espèces)					52
Ankylostomes (*Ancylostoma, Necator*)					52
Ascaris (*A. lumbricoides*) (+ *larva migrans*)					52
Oxyures (*Enterobius vermicularis*)					52
Trichocéphales (*Trichuris trichiura*)					52
Sang et tissus profonds					52
Cysticercose (*Taenia solium*) et échinococcose					50, 62
Trichine (*Trichinella spiralis*)					53
Schistosomes (*S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*)					53
Filaires (*Wuchereria*, *Brugia*, *Loa loa*)					53


Hidden page

Section III

Physiopathologie des infections

Le bilan biologique révéla une anémie et des enzymes hépatiques modérément élevées. La radiographie pulmonaire était sans anomalie. Pour éliminer une endocardite , trois hémocultures furent réalisées et s'avérèrent négatives. Dans les 10 jours qui suivirent, le patient continua à présenter les mêmes symptômes et perdit encore 1 Kg. Une ponction médullaire fut effectuée et montra quelques bacilles acido-alcoolo-résistants. Un traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ethambutol fut débuté pour une possible tuberculose. Malgré ce traitement les symptomes persistèrent. Au bout de quatre semaines sous ce traitement, la culture de mycobactéries s'avéra positive à Mycobacterium avium-intracellulare (MAI). *Tous les antibiotiques furent arrêtés et une quadri (tetra) thérapie anti* MAI *fut institutuée (amikacine, rifampicine, ethambutol et ciprofloxacine). Une amélioration relative fut alors notée.*

Patient N°2

Une femme de 58 ans fut informée après avoir donné son sang qu'elle était positive pour le «virus du SIDA» d'après un test de dépistage par ELISA. Le test fut répété et fut à nouveau positif. La patiente ne comprenait pas comment elle avait pu être infectée par le virus; elle n'avait aucune activité sexuelle depuis le décès de son mari 12 ans auparavant et n'avait jamais fait usage de drogue intraveineuse, ni reçu de transfusion. Un western blot fut réalisé par un laboratoire de référence sur le même échantillon de sang et s'avéra «indéterminé». la patiente passablement énervée par ces résultats insista pour savoir, de manière définitive, si elle avait été vraiment exposée au virus ou non. Pour satisfaire à sa demande, une recherche d'antigène P24 du virus VIH fut réalisée ainsi que la recherche des acides nucléiques par réaction d'amplification génique. Ces deux tests furent négatifs.

Ces deux cas illustrent parfaitement l'utilisation de techniques diagnostiques pour l'évaluation de situations cliniques bien différentes. Dans ce chapitre, les bases méthodologiques des tests utilisés dans ces deux cas seront discutés. De plus, il serait souhaitable pour le lecteur d'envisager les deux questions suivantes :

1. Le diagnostic de MAI aurait-il pu être envisagé plus tôt, évitant ainsi quatre semaines de traitement antituberculeux inutile ?
2. La patiente du cas N°2 peut-elle être considérée comme indemme du virus VIH ? Dans ce cas, comment expliquer l'ELISA positif ?

EVALUATION DES PERFORMANCES DES TESTS DE LABORATOIRES

Lorsqu'un test microbiologique prédit correctement la présence d'un agent pathogène, le résultat est qualifié de **vrai-positif**. De même, un test négatif correspondant à la réelle absence du pathogène, est qualifié de **vrai-négatif**. Les erreurs surviennent lorsque le test est négatif en présence de pathogène (**faux-négatif**) ou positif en l'absence de pathogène (**faux-positif**).

Les termes définis à la Figure 55.1 sont communément utilisés pour définir les performances et la valeur des tests à visée diagnostique. Ils sont définis mathématiquement dans la figure, mais peuvent aussi être mémoriser en termes plus opérationnels. Par exemple, lorsque l'on mesure la capacité d'un test donné à identifier un micro-organisme pathogène dans un prélèvement pathologique la **sensibilité** du test, est la chance pour qu'il soit positif et le pathogène présent. La **spécificité** du test mesurera la chance pour qu'il soit négatif et le pathogène absent.

Dans la pratique clinique, un test ayant 100% de spécificité et de sensiblité n'existe pas. Mais, le clinicien peut tirer profit de tests potentiellement peu

RÉSULTATS DES TESTS

	Positif	Négatif
Microorganisme présent	vrais-positifs	faux-négatifs
Microorganisme absent	faux-positifs	vrais-négatifs

$$\text{sensibilité} = \frac{\text{vrais-positifs}}{\text{vrais-positifs + faux-négatifs}} \times 100\ \%$$

$$\text{spécificité} = \frac{\text{vrais-négatifs}}{\text{vrais-négatifs + faux-positifs}} \times 100\ \%$$

Figure 55.1. Définitions utilisées dans l'évaluation des tests diagnostiques

performants, en sachant comment ils sont réalisés, et en utilisant une combinaison de tests qui permettent d'atteindre un haut niveau de certitude diagnostique. Un test qui serait trés sensible mais pas particulièrement spécifique, peut être utile au dépistage d'une infection évolutive. Si l'on prend le cas du RPR ou VDRL, qui est un des tests le plus communément utilisé pour le dépistage de la syphilis, il existe un certain nombre de situations infectieuses ou non, qui peuvent le rendre faussement positif. Cependant, presque tous les patients souffrant de syphilis évolutive ont un VDRL positif après le stade primaire (chancre). En conséquence, le diagnostic de syphilis évolutive peut quasiment être écarté en cas de négativité. Si le RPR ou le VDRL est positif, un second test dit «de confirmation» devra être utilisé pour dire si une syphilis est réellement présente ou non. Par opposition, le test utilisé pour confirmer une suspision diagnostique doit être hautement spécifique, mais pas obligatoirement trés sensible.

Le cas du patient N°2, illustre pour sa part une autre aspect important. La valeur prédictive d'un test diagnostique est conditionnée par la fréquence de l'infection dans la population concernée. Si la spécificité de l'ELISA est de 99,8%, on denombrera un faux-positif pour 500 individus négatifs testés. Si la prévalence pour une population donnée est inférieure à 1 pour 500, il y aura plus de faux-positifs que de vrais positifs et la valeur prédictive positive sera faible. Même si l'infection VIH n'est pas rare dans la population générale, elle est extrêmement rare dans la population féminine agée, sans facteur de risque apparent, de sorte qu'un résultat positif dans ce cas a toutes les chances d'être faussement positif. Par opposition, dans une population à prévalence élevé, c'est à dire chez des patient héroïnomanes intraveineux comme notre patient N°1, il existe une forte proportion de vrais-positifs. Bien que le même test ait été utilisé pour étudier le serum des patients N°1 et N°2, le résultat positif du patient N°1 est beaucoup plus prédictif d'une infection VIH chez lui que chez le patient N°2. La leçon à tirer est que **l'interprétation d'un test de laboratoire ne dépend pas uniquement de la qualité technique de la méthode utilisée, mais aussi de la prévalence de l'affection dans la population à laquelle le patient appartient.**

DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION PAR CULTURE

La culture est habituellement la méthode la plus sure pour établir la présence d'un pathogène donné dans les prélèvements pathologiques, même si dans

cellulaires typiques qui seront «diagnostiques». Par exemple, les cellules géantes multinucléées retrouvées dans les frottis en cas d'infection par les herpes viridae ou les inclusions intracellulaires présentes en cas d'infection par le cytomegalovirus.

Colorations

Quoique l'identification bactérienne soit rarement possible uniquement par examen direct, les bactéries pathogènes sont classées en groupes morphologiques et fonctionnels sur la base de leur affinité tinctoriale. Les principes de base de la **coloration de Gram** et de la coloration **acido-résistante** sont décrits au chapitre 3. La coloration de Gram est à la fois simple et rapide, et peut être réalisée à priori sur n'importe quel type de prélèvement pathologique. D'un point de vue clinique, elle fournit trois types d'informations. Premièrement, le Gram confirme la présence de bactéries dans un liquide biologique normalement stérile (liquide céphalorachiden, liquide pleural, urines). Deuxièmement, l'aspect microscopique et les affinités tinctoriales des micro-organismes retrouvés dans le prélèvement ou en culture, guideront la mise en oeuvre des techniques d'identification et le choix empirique de l'antibiothérapie pour le patient. Troisièmement, il est admis que dans certains prélèvements particuliers, la présence de certaines morphologies typiques soit quasiment «diagnostique». Par exemple, si l'on retrouve des diplocoques gram négatifs intraleucocytaires dans un pus d'uréthrite, on est très certainement en face de *N. gonorrhoeae*, le même aspect dans un liquide céphalorachidien est quasiment toujours *N. meningitidis*

La coloration de Gram est beaucoup moins utile sur des prélèvements obtenus à partir de sites anatomiques normalement non stériles, à cause de la présence d'une flore saprophyte. Une expérience considérable et beaucoup de savoir faire sont nécessaires à l'interprétation des colorations de Gram, réalisées sur des expectorations, car ils sont contaminés par la flore oro-pharyngée, difficilement différentiable des pathogènes respiratoires. A l'inverse, les bactéries acido-résistantes (mycobactéries) ne sont pas normalement retrouvées dans l'arbre respiratoire, et une exporation positive pour ce type de bactéries (NDT : BAAR en Français : bacilles acido-alcoolo resistants) est évocateur de tuberculose pulmonaire. En général, la présence de BAAR à l'examen direct d'une expectoration est considérée comme *M. tuberculosis* jusqu'à preuve du contraire. C'est ce qui s'est passé pour le traitement présomptif du patient N°1, même si les BAAR retrouvés furent identifiés ensuite comme des mycobactéries atypiques.

Il existe d'autres colorations pour visualiser des pathogènes, qui sans ces dernières, ne seraient pas visibles. Une des plus utilisée est la coloration au **Giemsa** utilisée surtout pour colorer les protozoaires circulants (par exemle le paludisme), la coloration au **lugol** pour les helminthes intestinaux et les colorations **argentiques** pour les agents fungiques. Dans le cas N°1, une coloration spéciale a été utilisée pour mettre en évidence *P. carinii*, dans l'échantillon bronchique.

Identification immunologique

La précision obtenue par l'identification microscopique des bactéries, ou des virus, est augmentée lorsque l'usage des anticorps spécifiques est couplé à l'examen microscopique. L'identification de *S. pneumoniae* par addition d'anticorps anti-capsule à un état frais, en est un exemple classique (c'est la réaction de Quellung). Un gonflement visible de la capsule apparaît permettant ainsi l'identification de la souche. Les approches plus modernes du diagnostic immunologique font intervenir la fixation à l'anticorps spécifique d'une substance détectable, si bien que le microscopiste voit où ces anticorps se sont fixés. Un exemple de la technique d'**Immuno-Fluorescence Directe (IFD)** est le cas des *Legionella* où les anticorps sont conjugués avec un pigment fluorescent : l'isothianate de

Dans le cas des **techniques par compétition**, le «second» anticorps est dirigé contre l'antigène et non pas contre l'immunoglobuline humaine. Ainsi dans ces tests c'est la capacité du serum de patient à se lier à l'antigène qui est mesuré (NDT ; rentrant de ce fait en compétition avec le «second anticorps»). De sorte que l'intensité du signal du à la fixation du second anticorps marqué **decroit**, au fur et à mesure que des quantités croissantes d'anticorps spécifiques sont retrouvés dans le serum du patient.

La spécificité d'un test sérologique dépend de la nature des antigènes à l'origine de la fixation des anticorps au cours les réactions quantitatives. Le «Western blot» utilisé dans le cas N°2 est parmi les tests disponibles, l'un des plus spécifiques. Dans ce cas, les molécules antigèniques du micro-organisme sont d'abord séparés au cours d'une electrophorèse, puis les molécules sont transférées sur un support solide, et enfin incubées avec le serum du patient (Fig. 55.5). Il est ainsi possible de déterminer si les anticorps du patient sont dirigés contre des antigènes spécifiques ou communs. Cette étape supplémentaire d'analyse permet de différencier entre les réactions spécifiques et non spécifiques. Le Western blot est actuellement une étape incontournable dans la confirmation du diagnostic sérologique de l'infection HIV (Fig. 37.6).

Pour certaines maladies infectieuses, les tests sérologiques sont à la fois sensibles et spécifiques et pourtant leur utilité dans la prise en charge clinique reste limitée. En effet, ces tests sont totalement dépendant de la présence d'une réponse immune à l'infection; ainsi sont-ils d'un intérêt limité au début de l'infection, à la phase aiguë, car le patient n'a pas eu «le temps» de développer suffisamment d'anticorps spécifiques. La sérologie est classiquement plus utile pour déterminer si une infection donnée a eu lieu dans le passé, comme pour établir une éventuelle séropositivité à l'infection par le VIH (cas N°1 et N°2). Le contexte clinique aidera à déterminer si la positivité sérologique retrouvée, explique l'affection à diagnostiquer, ou si elle résulte d'une infection datant de plusieurs mois ou années. Une des solutions est de mesurer la quantité d'anticorps

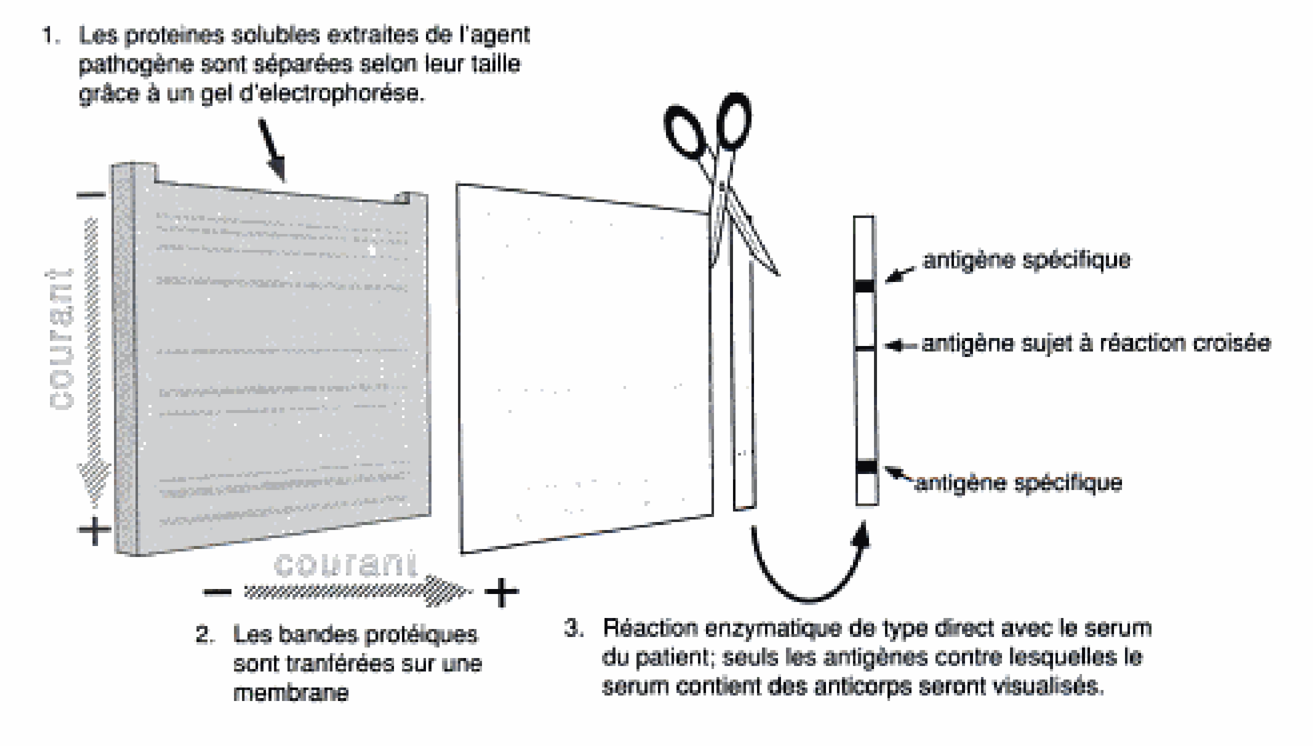


Figure 55.5. L'immuno-transfert (western blot) sert à déterminer avec quels antigènes (bandes) le serum du patient réagit; il est donc possible de savoir si la réactivité (NDT : observée avec les techniques quantitatives) est due à une réactivité spécifique ou non spécifique (réactions croisées).

à deux instants différents, le plus souvent à quelques semaines de distance (**serum aigue et convalescent**). Si une augmentation significative des taux d'anticorps se produit, cela indique une infection récente ou évolutive. Une autre solution consiste à rechercher la présence d'IgM spécifiques du pathogène concerné. En effet, dans l'histoire naturelle des la plupart des infections, les IgM spécifiques sont retrouvées au debut de l'infection et disparaîtront progressivement dans les semaines ou mois qui suivent.

DIAGNOSTIC DES INFECTIONS PAR MISE EN ÉVIDENCE DES MACROMOLÉCULES MICROBIENNES.

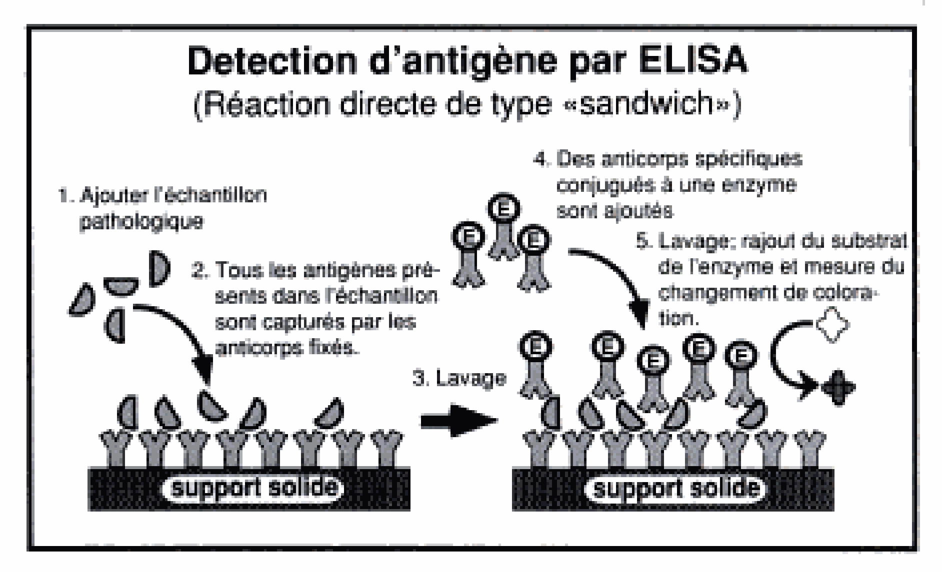
Lors d'une enquête criminelle, le detective cherche les traces laissées par le coupable dans l'espoir que ces indices l'aident à découvrir l'identité du criminel. L'enquêteur peut ainsi se servir des traces de pas, des fibres de tissus retrouvées ou des empreintes digitales. De même, le microbe responsable d'une infection peut souvent être reconnu par identification de certaines de ses parties ou substances produites; considérant que ces éléments sont aussi spécifiques du pathogène que les empreintes digitales pour un criminel. En microbiologie, ces identifications sont réalisées par détection du (des) antigène(s) ou des séquences d'acides nucléiques, qui sont spécifiques d'un agent pathogène donné. Il est intéressant de remarquer que les crimiologistes peuvent aussi utiliser ces méthodes pour identifier des traces de sang ou d'autres produits biologiques dans un contexte criminel.

Ces tests ont des avantages et des inconvénients intrinsèques à comparer avec les méthodes standard d'isolement par culture. Parmi les inconvénients il faut citer : la spécificité relative, l'impossibilité d'étudier ensuite la souche pathogène (pour tester leur sensibilité aux antimicrobiens ou pour typage) et la nécessité de réaliser un test supplémentaire pour chaque agent suspecté. Les avantages comprennent : la possibilité de faire un diagnostic en quelques heures plutôt qu'en quelques jours et une meilleure sensibilité dans certaines situations (la possibilité de détecter un pathogène alors qu'un traitement antimicrobien a été débuté rendant les cultures négatives).

Detection des antigènes microbiens

Les tests de detection des antigènes correspondent aux tests serologiques, à l'envers; au lieu d'utiliser les antigènes microbiens pour capturer les anticorps du patient, des anticorps spécifiques sont utilisés pour capturer les antigènes microbiens présents dans le prélèvement. Dans la majorité des cas l'anticorps dit «de capture» est lié à un phase solide. Certains antigènes, comme les polysaccharides capsulaires, sont constitutés d'une séquence répétitive de sucres. Parce ce que chaque molécule est capable de se fixer aux anticorps par plusieurs sites, il est possible de les détecter par une simple agglutination. (Fig. 55.6). Certains tests très répandus utilisent des billes recouvertes d'anticorps (**test d'agglutination au latex**) pour détecter entre autres les antigènes capsulaires du méningocoque, de *S. pneumoniae*, d'*H. influenzae*, et de *C. neoformans*. Ces tests peuvent être réalisés, comme un panel, sur du liquide céphalo-rachidien pour fournir un diagnostic précoce de méningite.

Pour la plupart des antigènes, la présence d'une molécule «capturée» est détectée grâce à un second anticorps (par exemple, dans un ELISA de type «sandwich»; Fig. 55.7). Dans ce cas, l'échantillon est incubé en présence de la phase solide, puis tout ce qui ne s'est pas fixé est lavé. Un second anticorps marqué par une enzyme, elle aussi dirigée contre l'antigène, est ensuite rajouté



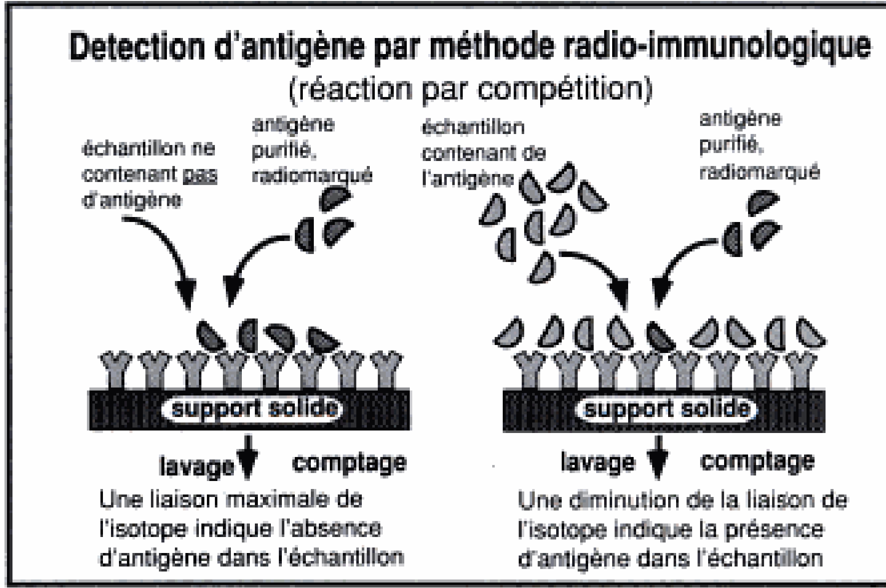


Figure 55.7. Detection d'antigènes microbiens par technique ELISA de type «sandwich» et par radio-immuno-marquage (RIA). ELISA : les anticorps de capture liés à la phase solide, se lient aux antigènes présents dans l'échantillon clinique alors que les autres composants non spécifiques sont éliminés par lavage. la présence d'antigène fixé est détecté par un «second» anticorps spécifique de l'antigène conjugué à une enzyme. dans la dernière étape, l'activité de l'enzyme fixée est mesurée par un substrat chromogène; une réaction colorée est révélatrice de la présence d'antigène, qui est interposé entre les deux anticorps. **RIA** : l'échantillon clinique est combiné avec une faible quantité parfaitement définie d'antigène radio-marqué en présence d'anticorps spécifiques fixés sur le support solide. Si l'échantillon clinique ne contient pas d'antigène, tout l'antigène radio-marqué se liera aux anticorps, et toute la radioacticité se retrouvera dans les complexes immuns. Si l'échantillon clinique contient de l'antigène, il rentrera en compétition avec avec l'antigène marqué pour la liaison sur les sites anticorps disponibles, ainsi il y aura moins de radioactivité mesurable associée aux complexes immuns. Ces réactions de type RIA, peuvent aussi être réalisées en solution (avec précipitation des complexes immuns et comptage du culot) ou en phase solide (avec l'anticorps spécifique lié à la phase solide)

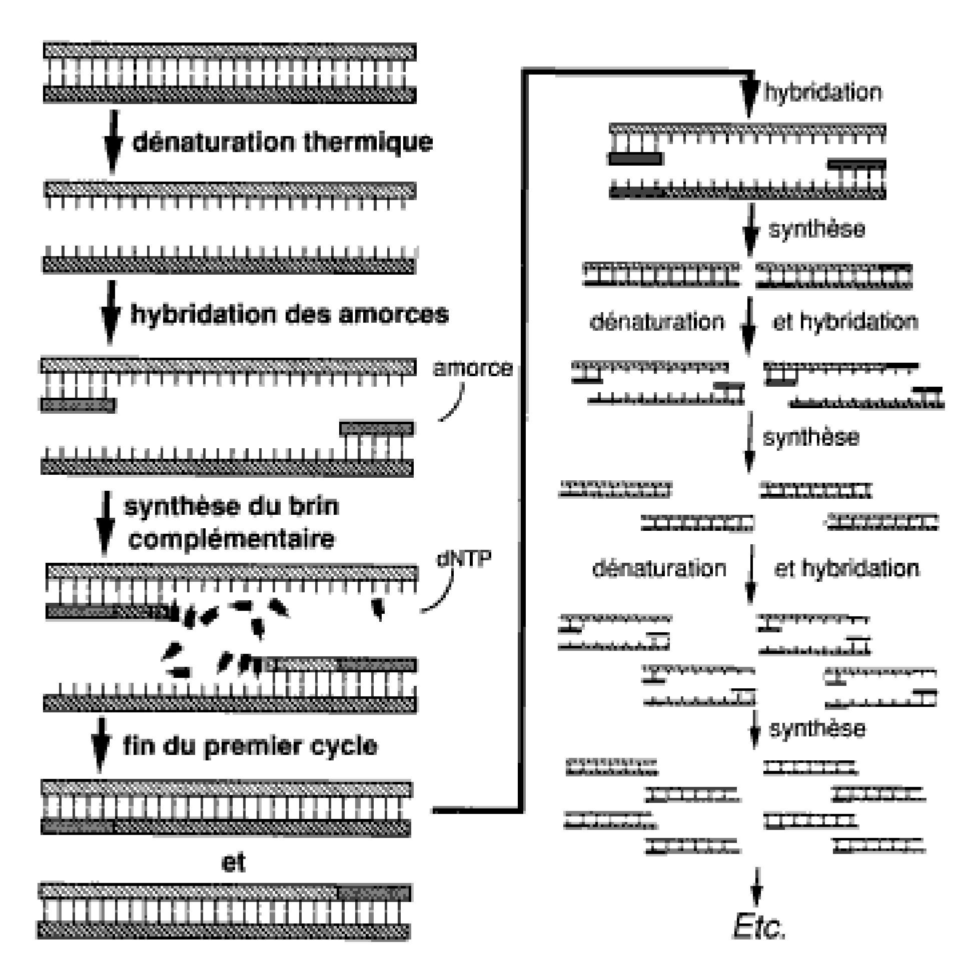


Figure 55.9. Amplification génique - réaction de polymérisation en chaine (PCR). Dans cette réaction, l'ADN de l'échantillon clinique est mélangé avec les amorces spécifiques, les deoxynucléotides triphosphate (dNTPs) et une DNA polymerase thermostable (voir texte). La réaction nécessite trois étapes qui seront répétées selon la séquence : (1) dénaturation thermique, qui permet la séparation des brins complémentaires de la cible; (2) l'hybridation des amorces sur la séquence homologue sur le brin complémentaire de la cible quand la température diminue; (3) synthèse, correspondant à l'incorporation successive des acides nucléiques à partir des amorces donnant naissance à un brin complémentaire à la cible. Notez que la synthèse générée par chaque amorce donne naissance à une future séquence cible pour l'autre amorce lors du prochain cycle d'hybridation. A chaque fois que ce cycle est répété, le nombre de séquences cibles disponivbles pour une future hybridation des amorces double. Une séquence cible soumise à 30 cycles générera 2^{30} copies de la séquence cible. Les produits de la réaction seront détectés en gel d'electrophorèse ou par une sonde spécifique de la séquence comprise entre les 2 amorces.

nucléiques, sont actuellement utilisées pour détecter des agents infectieux qui échappent aux méthodes conventionnelles de diagnostic. Pour beaucoup de maladies infectieuses, la PCR représente la seule méthode suffisamment sensible pour détecter un pathogène donné dans des échantillons cliniques en routine. Le cas du patient N°2, illustre bien une situation clinique dans laquelle une PCR négative fut utilisée pour argumenter en faveur de la non spécificité de la sérologie, qui était donc faussement positive. Comment aurait été considérée le patient N°2 si sa PCR avait été positive? Vous rendez vous compte pourquoi les micro-contaminations sont d'une importance si cruciale?

CONCLUSION

Il existe beaucoup de moyens différents d'établir la présence d'un micro-organisme pathogène chez un malade. Toutes les méthodes peuvent être sources de faux résultat, soit en faillissant dans la detection d'un pathogène ou de la

réponse immunitaire qu'il a suscité, soit en concluant à la présence du pathogène ou de la réponse immune associée, alors qu'il est absent. Certains tests sont plus sensibles ou spécifiques que d'autres, ces indices informationnels devant guider les indications de ces tests; Mais même si un test est précis dans l'étude d'un échantillon donné, la simple présence du micro-organisme dans l'échantillon ou d'anticorps spécifiques dans le sérum du patient n'est pas synonyme d'infection évolutive, ou ne signe pas non plus l'étiologie de l'affection à diagnostiquer. Pour cette raison, une étape d'interprétation est indispensable pour tout test microbiologique, quelles que soit les performances intrinsèques du test mis en oeuvre. Et en dernière analyse, le sens clinique du praticien n'a pas d'équivalent lorsqu'il sait replacer le résultat du test microbiologique, dans le contexte du cas pathologique de chaque patient.

Système respiratoire 56

Gregory A. Storch

L'appareil respiratoire est le système le plus généralement touché par les infections. Peut-être en raison de la fréquence des formes peu sévères, les infections respiratoires sont souvent considérées comme secondaires. En fait, ces infections ont un impact économique majeur et donc, un poids important dans notre société. Le nombre de consultations par les médecins généralistes pour infections des voies respiratoires est supérieur a tous les autres motifs de consultation réunis. Aux États-Unis, le nombre de journées d'arrêt de travail secondaire aux infections à virus *influenza*, a été estimé à plus de 400 millions par an. De plus, certaines infections respiratoires comportent des conséquences sévères chez les individus atteints d'autres pathologies. La pneumonie, forme la plus grave d'infection respiratoire peut menacer le pronostic vital et s'accompagne encore de mortalité dans la population américaine.

Le contact direct avec l'environnement et l'exposition permanente aux micro-organismes en suspension dans l'air que nous respirons, permet d'expliquer la fréquence de ces infections. Certains des micro-organismes impliqués sont particulièrement virulents et peuvent atteindre les sujets sains, même à partir de faibles concentrations. En outre, la plupart ne sont pas pathogènes en l'absence d'un facteur associé agissant sur les défenses. Un environnement chaud et humide est propice au développement des micro-organismes. Une des questions posées dans ce chapitre est: pourquoi ces infections ne sont-elles pas plus fréquentes?

L'infection peut se localiser à n'importe quel niveau des voies respiratoires, et la topographie en détermine les manifestations cliniques. Les syndromes cliniques, variables selon leur localisation, sont décrits dans la figure 56.1. Les infections conjonctivales, de l'oreille moyenne et des sinus sont inclus car ces organes sont situés en contiguïté avec les voies respiratoires et sont recouverts d'un épithélium respiratoire. D'autres maladies importantes de ce système sont discutées dans d'autres chapitres (pneumonie à pneumocoque, Chapitre 13; coqueluche, Chapitre 20; tuberculose pulmonaire, Chapitre 23; pneumopathie à *Chlamydia*, Chapitre 26; Pneumonie à mycoplasme, Chapitre 28; rhinovirus, Chapitre 31; virus respiratoire syncytial, Chapitre 33; virus influenza, Chapitre 35; infections des sinus et de l'oreille interne, Chapitre 64).

Les manifestations cliniques des infections des voies respiratoires dépendent aussi de l'agent causal. Les virus sont particulièrement importants dans les infections des voies aériennes supérieures, et sont responsables de la plupart des cas de pharyngite. Les bactéries sont surtout responsables d'otites moyennes, de pharyngites, d'épiglottites, de bronchites et de pneumonies. Les champignons et les protozoaires sont rarement à l'origine d'infections graves chez l'individu normal, mais représentent une cause importante de pneumonie chez l'immunodéprimé. La liste des principaux agents pathogènes responsables d'infections à différents niveaux de ce système est représentée figure 56.1. Leur responsabilité relative dans les infections du système respiratoire est décrite figure 56.2.

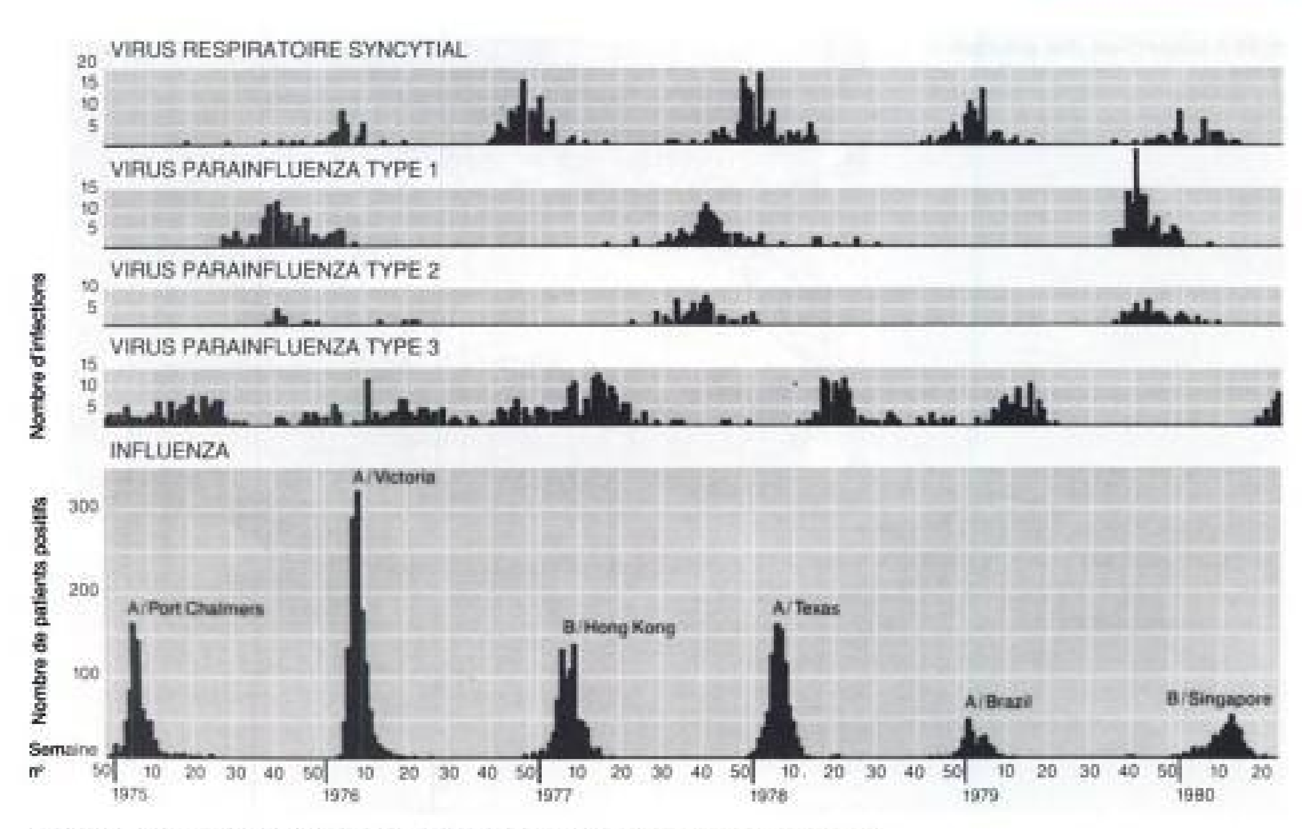


Figure 56.3 Dates d'apparition des infections à virus respiratoire syncytial, virus parainfluenza et influenza à Houston, Texas.

INFECTIONS DU NEZ ET DE LA GORGE

Observation de pharyngite

F, un enfant de 5 ans en bon état général, était amené en consultation de pédiatrie devant l'apparition d'une fièvre, d'une irritabilité et de douleurs pharyngées apparues un jour plus tôt. A l'examen, il était fébrile, les conjonctives et l'oropharynx étaient érythémateux; les amygdales étaient augmentées de volumes et recouvertes de taches blanchâtres. On retrouvait une adénopathie cervicale antérieure douloureuse. Le reste de l'examen était sans particularité. Les prélèvement de gorge ne retrouvaient pas de streptocoque du groupe A. Les symptômes s'aggravaient pendant 24 heures puis disparaissaient sans traitement les 5 jours suivants.

Alors que le nasopharynx est en contiguïté avec l'oropharynx, il existe des différences importantes entre les infections du nez et de la gorge. Les observations illustrent bien ces différences. La plupart des infections du nez sont causées par des virus, et donnent des symptômes communément appelés rhume (figure 56.4 et fig 31.7). Approximativement 40-50% des rhumes sont causés par le groupe des rhinovirus (cette notion est discutée dans le chapitre 31). Par ordre de fréquence vient ensuite le groupe des coronavirus dans 10% des cas de rhumes. Le reste est du à une variété de virus regroupés dans le tableau 56.2. Même si les patients atteints de rhume peuvent avoir une sensation d'irritation pharyngée, les symptômes de la sphère nasale sont nettement prédominants. Les infections bactériennes nasales peuvent apparaître occasionnellement mais ne représentent pas un problème clinique fréquent.

Les pharyngites, infections de l'oropharynx, sont associées à des douleurs de la gorge, majorées à la déglutition. Des signes d'atteinte nasale sont parfois retrouvés. Les virus et les bactéries représentent les agents étiologiques (Tableau 53.6). Il est



Figure 56.4 Dispersion des gouttelettes après un éternuement chez un patient atteint de rhume; on peut noter les filaments de mucus.

Tableau 56.2 Agents étiologiques des rhumes

Agent	Importance relative
Rhinovirus	++++
Coronavirus	++
Virus parainfluenza	+[a]
Virus respiratoire syncytial	+[a]
Virus influenza	+
Adénovirus	+
Autres virus	++
Inconnu	++++

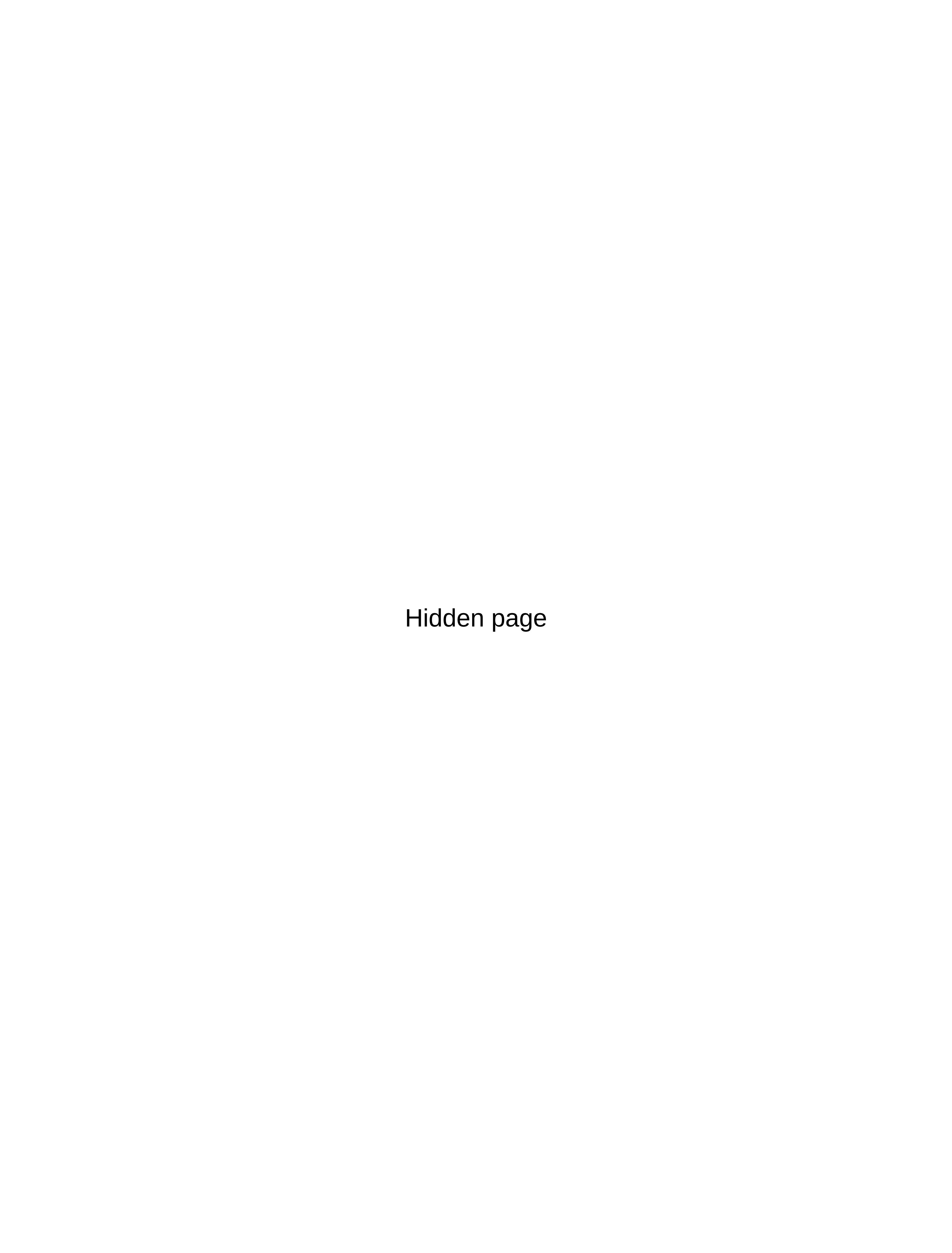
[a]++ ou plus chez l'enfant

difficile de faire la différence entre une pharyngite virale et bactérienne sur la base des données cliniques; en pratique la distinction est faite par l'analyse bactériologique du prélèvement de gorge ou en utilisant un test de détection rapide du streptocoque du groupe A, de loin la bactérie la plus souvent en cause. Les autres streptocoques sont responsables de ce type d'infection, mais dans une proportion plus faible, comme le gonocoque au cours d'une transmission sexuelle. Dans le passé, la forme oropharyngée de diphtérie était souvent responsable d'une pharyngite, mais cette pathologie a pratiquement disparue du continent américain (Ndt et dans les pays ou la vaccination est obligatoire). Parmi les virus, le groupe des adénovirus est particulièrement prédominent et doit être suspecté si une conjonctivite est associée à la pharyngite (pharyngo-conjonctivite fébrile). Chez l'adolescent et l'adulte jeune, le virus Epstein-Barr est une cause habituelle de pharyngite, s'inscrivant dans le cadre d'une mononucléose infectieuse. Les entérovirus, surtout du groupe A, les virus coxsakies, produisent parfois des petites vésicules sur la muqueuse pharyngée, donnant l'aspect clinique d'**herpangine**.

ÉPIGLOTTITES

Observation d'épiglottite

Une jeune enfant de 3 ans était alitée pour une fièvre modérément élevée. En pleine nuit, elle était réveillée, les parents trouvaient que la température était montée et qu'elle avait du mal à respirer. Le pédiatre leur conseilla de se rendre immédiatement à l'hôpital. A l'examen clinique, l'enfant était assise toute droite, et présentait un écoulement salivaire. Le diagnostic de présomption d'épiglottite était retenu et l'enfant était immédiatement transférée en salle d'opération ou une intubation endotrachéale était pratiquée. Les radio du larynx révélaient un gonflement de l'épiglotte (fig 56.5). A l'examen de la gorge après l'intubation, l'épiglotte apparais-


Hidden page

pathogènes sont souvent très différents des pneumonies chez les individus non hospitalisés.

La plupart des formes habituelles de pneumonies communautaires sont dues à des agents pathogènes de transmission inter-humaine (comme le pneumocoque). Un deuxième groupe moins souvent rencontré dans les circonstances habituelles, est constitué par les pneumonies dont l'agent pathogène comporte un réservoir animal ou environnemental. Le diagnostic de ce groupe de pneumonies est plus difficile si le clinicien méconnaît l'exposition (contact avec des perroquets ou des pigeons par exemple). Les pneumonies du nourrisson ou de l'enfant constituent le troisième groupe car le spectre en est différent.

A l'inverse des pneumonies aiguës, l'infection pulmonaire peut durer des semaines voire des mois. On peut distinguer alors plusieurs formes de pneumonies subaiguës ou chroniques, la tuberculose, les pneumonies fungiques, les abcès pulmonaires à anaérobies. Il est important de noter que cette classification est établie à partir des aspects cliniques les plus fréquents, mais des cas particuliers sont possibles. A titre d'exemple, des cas de tuberculose, d'histoplasmose ou d'abcès pulmonaire peuvent y se présenter comme une pneumonie aiguë rapidement progressive.

Cas 1 Pneumonie communautaire

P., un enfant de 8 mois, natif des États-Unis et auparavant en bonne santé, était adréssé à son médecin en raison d'une fièvre et d'une polypnée. A l'examen clinique, l'état général était altéré, il était fébrile à 40°C, avec une fréquence respiratoire de 70/minute. La radiographie thoracique révélait une condensation des lobes moyens et inférieurs droits (fig 56.6). Il existait une franche augmentation des globules blancs à 26000/mm^3. Comme le recueil d'expectoration est difficile chez un jeune enfant, un test d'aggutination au latex pour H. influenza *type b était pratiqué sur les urines de l'enfant. Le résultat était positif, permettant de suspecter cet organisme comme*

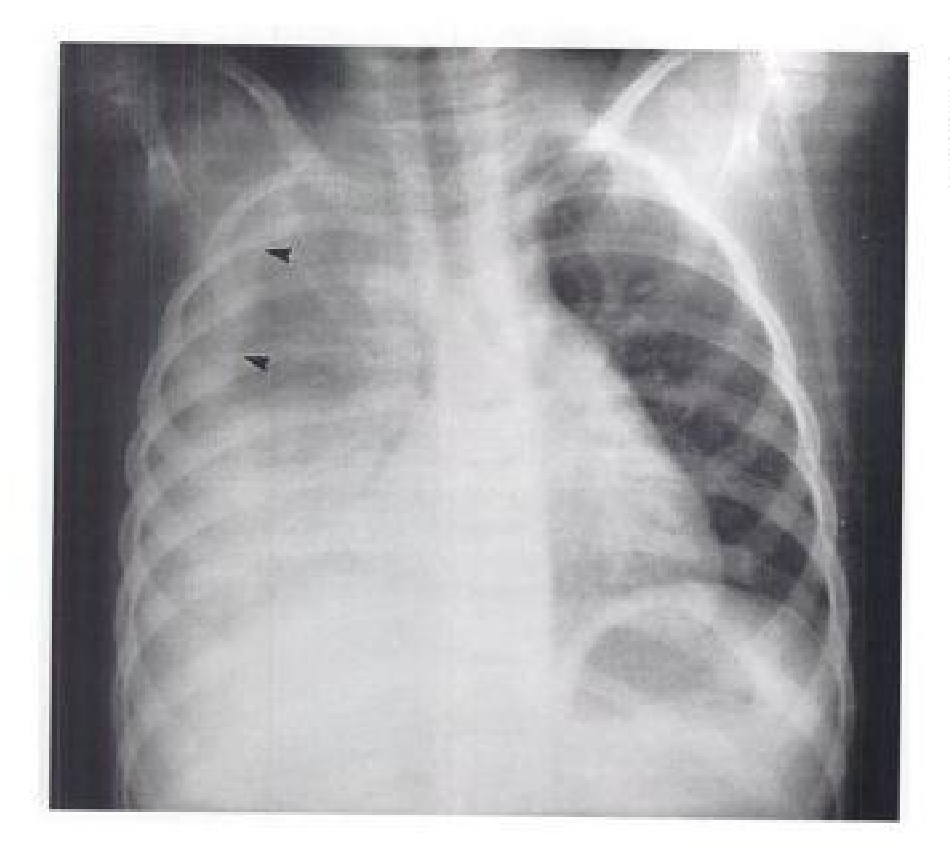


Figure 56.6. radiographie thoracique au cours d'une pneumonie à *Hemophilus influenza* type b révélant une condensation des lobes moyens et inférieurs droits. On note aussi une effusion pleurale (flèches).

responsable de cette pneumonie. (Les tests de détections antigéniques comme l'agglutination au latex ont l'avantage de donner une réponse rapide. Ils sont surtout utiles chez les sujets ayant reçu des antibiotiques, rendant les cultures négatives. Dans le cas présent, l'antigène était encore détectable.) P. fut traité par des antibiotiques efficaces contre ce germe et guérit rapidement. Les hémocultures qui furent pratiquées avant le début du traitement étaient positives pour H. influenza type b.

Cas 2 Pneumonie chez un alcoolique chronique

Monsieur L., un homme de 52 ans, alcoolique chronique sévère, fut amené aux urgences par la police qui l'avait retrouvé allongé dans la rue. L'examen clinique retrouvait un patient d'âge moyen, endormi, hirsute, avec une température à 39.5 °C et une fréquence respiratoire à 36/minute. Au cours des mouvements respiratoires, l'ampliation thoracique gauche était diminuée. A l'auscultation, on retrouvait un foyer de condensation du lobe supérieur gauche. Par aspiration trachéale, un échantillon d'expectoration hématique était obtenu, la coloration de Gram révélait de nombreux polynucléaires neutrophiles et des bacilles gram négatifs. La radiographie confirmait l'existence d'une condensation du lobe inférieur gauche (Fig 56.7).

Monsieur L. fut traité par des antibiotiques à large spectre. La culture de l'expectoration mettait en évidence en quantité importante Klebsiella pneumoniae, *une entérobactéries. Le séjour hospitalier de Mr L. fut mouvementé, nécessitant une ventilation assistée pendant 4 jours. Après 3 semaines, la situation s'améliorait, il fut alors transféré dans un centre de moyen séjour.*

Commentaires

Quels sont les signes fonctionnels et les anomalies de l'examen clinique permettant au médecin de porter le diagnostic de pneumonie? La plupart des patients sont fébriles et se sentent mal. Souvent, les signes sont localisés au

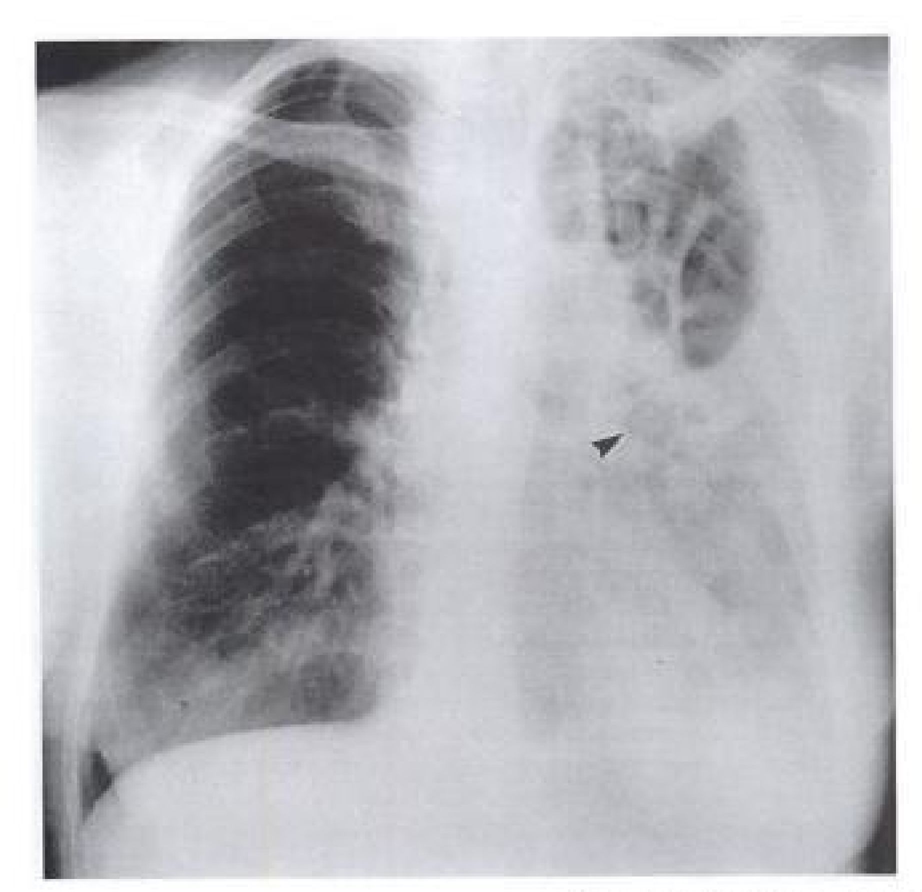


Figure 56.7 Pneumonie secondaire à une infection à *Klebsiella pneumoniae*. La radiographie révèle une condensation du lobe moyen gauche. la formation d'une caverne apparaît au sein de cette condensation (flèche).

thorax. La symptomatologie thoracique comprend des douleurs, souvent pleurales (augmentées par la respiration) et une toux, qui n'est pas toujours productive. En cas d'atteinte pulmonaire sévère, on retrouve une polypnée (respiration rapide et superficielle), une pâleur éventuellement une cyanose. Si la respiration est douloureuse, elle peut entraîner une diminution de l'ampliation thoracique. L'auscultation peut retrouver des «râles», traduisant une atteinte alvéolaire. Les anomalies les plus importantes sont radiographiques. Une pneumonie se traduit par une ombre ou un «infiltrat», dont l'aspect peut fournir un indice sur la nature de l'agent pathogène. Une interprétation fine est importante car d'autres pathologies, de type tumorale, oedème pulmonaire, ou hémorragie pulmonaire peuvent donner des images similaires.

En général, les formes les plus habituelles de pneumonies communautaires sont dues au pneumocoque ou à *Mycoplasma pneumoniae*, décrits respectivement dans les chapitres 13 et 28. Un organisme plus récemment décrit, *Chlamydiae pneumoniae*, peut lui aussi être responsable de pneumonies communautaires. Les aspects cliniques de la maladie de P. (le nourrisson de 8 mois), comprenant altération de son état, sévérité de sa fièvre, importante hyperleucocytose et l'aspect radiologique étaient en faveur d'une pneumonie bactérienne aiguë. Ces manifestations sont caractéristiques d'une pneumonie à pneumocoque, pathologie survenant à tout âge (voir fig 13.1 radiographie d'une pneumonie à pneumocoque). Néanmoins, un médecin averti aurait suspecté une pneumonie à *Hemophilus*, devant l'âge et l'origine ethnique de l'enfant. *H. influenza* type b est responsable d'une grande proportion d'infections systémiques bactériennes chez l'enfant au cours des premiers mois de la vie. Bien que cet agent puisse toucher toutes les catégories socio-économiques, il est plus fréquent chez les enfants de couleur, surtout parmi les enfants nés aux États-Unis et chez les Esquimaux d'Alaska. Il est important de reconnaître cet agent étiologique, d'abord parce qu'il peut être responsable de méningite ou d'autre infection invasive, et ensuite parce qu'il peut être résistant aux antibiotiques utilisés pour traiter une pneumonie pneumococcique.

La particularité des pneumonies de l'enfant de moins de 2 ans est qu'elles sont plus souvent virales que bactériennes. Les pneumopathies à VRS, virus influenza et parainfluenza ou à adénovirus tendent à être peu sévères, la guérison spontanée est la règle en dehors des enfants atteints d'une pathologie associée. Le virus influenza peut être responsable de pneumonie chez l'adulte, souvent surinfecté par une bactérie. Les nourrissons qui développent une pneumonie les tout premiers mois après la naissance sont souvent infectés par des organismes transmis par la mère, comprenant les cytomegalovirus et les *Chlamydiae*.

le cas N°2 illustre une autre forme de pneumonie communautaire, causée par un bacille gram négatif. Le facteur de risque de ce patient, l'alcoolisme chronique, le prédispose aux pneumonies à pneumocoques, à *Legionella pneumophilia* et à bactéries anaérobies (pneumonie d'inhalation). Les aspects cliniques de cette observation notamment l'atteinte du lobe supérieur droit bombant dans la scissure interlobaire (traduisant le caractère extensif du processus inflammatoire) et les crachats hémoptoïques sont caractéristiques de la pneumonie à *K. pneumoniae*. Même si cet aspect est caractéristique, le même tableau peut être causé par de nombreuses autres bactéries. Les examens de laboratoire sont nécessaires pour faire le diagnostic étiologique spécifique. En pratique médicale

liquide issu de l'intestin grêle (voir chapitre 57 sur les infections gastro-intestinales). Les moyens de défense contre cette inhalation sont: l'épiglotte qui protège physiquement les voies respiratoires, le spasme réflexe laryngé qui empêche l'entrée de matériel et le réflexe de toux, qui expulse les contaminations hors des voies respiratoires.

Dissémination directe

Les virus respiratoires comme le virus influenza ou le virus respiratoire syncytial commencent d'abord par contaminer les voies aériennes supérieures, puis s'étendent plus bas par dissémination directe le long de l'épithélium respiratoire; cette voie étant facilitée par l'inhalation.

En cas de dissémination hématogène, les poumons sont atteints secondairement. Ce mécanisme est rare sauf au cours des pneumonie staphylococciques chez les drogués intraveineux. Souvent on retrouve une atteinte de la valve tricuspide associée, et l'infection pulmonaire résulte directement de la migration vers les poumons de matériel septique d'origine cardiaque. Une dissémination hématogène est parfois observée au cours des infections à *E. coli* ou infections à d'autres germes Gram négatifs.

Mécanismes de défense de l'appareil respiratoire

Le nez représente la première barrière de défense du système respiratoire contre les agents infectieux (fig 56.8). Des poils spécialisés filtrent les grosses particules suspendues dans l'air. Les grosses particules (supérieures à 10µm de

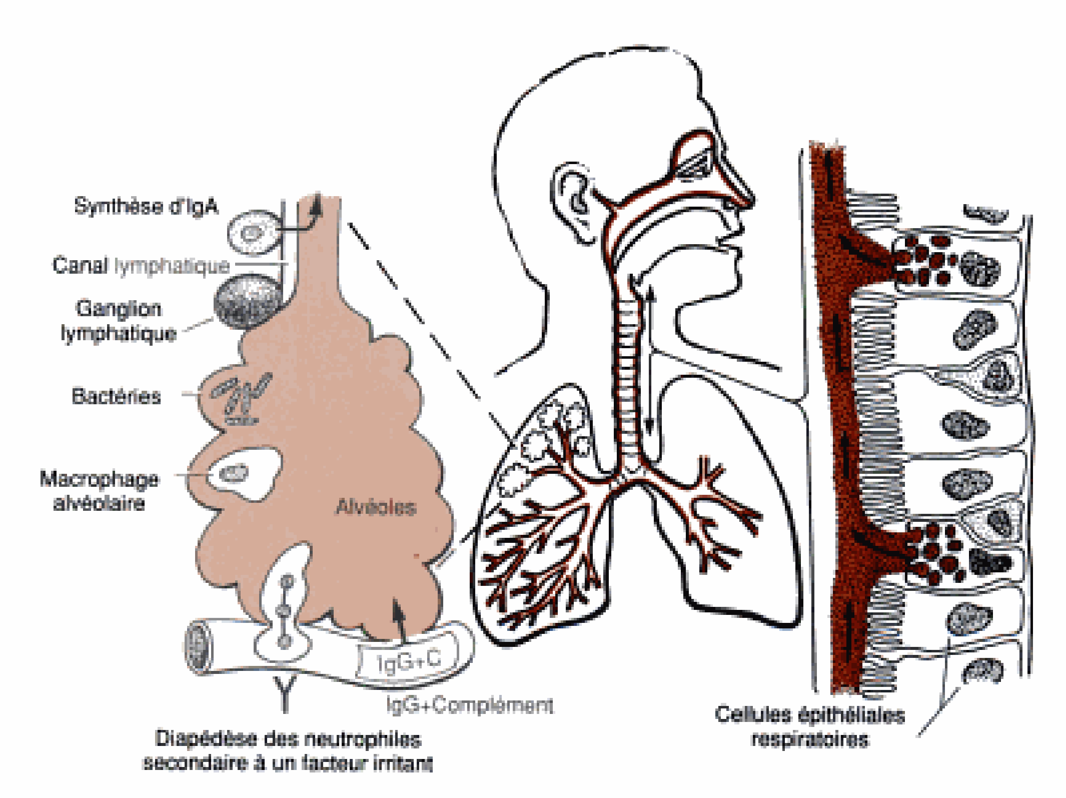


Figure 56.8 Mécanismes de défenses de l'appareil respiratoire. Les facteurs aérodynamiques associent la présence de poils de la cavité nasale, associé à des changements de direction brutaux du flux de la colonne d'air. L'épiglotte et le réflexe de toux empêche la pénétration de matière particulaire dans les bronches. L'épithélium ciliaire respiratoire propulse la couche de mucus superficielle (rouge) en remontant vers la cavité buccale. Dans les alvéoles, l'association des macrophages, de facteurs humoraux (comprenant des immunoglobulines et du complément), et des neutrophiles (en cas d'inflammation), permet la prévention et la lutte contre les infections.

spécifique ou au cours d'une réponse immune spécifique, il peut alors limiter la multiplication de ces germes invasifs intracellulaires.

En cas d'infection virale, les cellules infectées modifient leur pouvoir phagocytaire et leur capacité de détruire les agents infectieux. Les études histopathologiques des poumons (ou d'autres tissus) de patients atteints d'infections virales montrent une infiltration par un grand nombre de lymphocytes et de cellules d'origine plasmatique, suggérant que l'infection virale stimule plus le recrutement des cellules lymphocytaires que les neutrophiles. Ces lymphocytes contribuent à la défense de l'hôte en produisant des anticorps, et en attaquant directement les cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques, par les lymphocytes Natural Killer et par des anticorps dépendant de la cytotoxicité à médiation cellulaire.

LES LÉSIONS

Les effets délétères d'une pneumonie sont de deux ordres:

- Effets systémiques secondaires à l'infection, quelle que soit sa localisation, comprenant de la fièvre, des signes de choc (surtout au cours des infections à bacille Gram négatif), et altération de l'état général (par exemple au cours d'une tuberculose).
- Interférences avec la fonction d'échange gazeux inérant à l'appareil respiratoire, dues à un épaississement important de la membrane, qui sépare les érythrocytes de l'air inspiré dans les alvéoles. En cas de bronchopneumopathie, les difficultés d'échange gazeux sont secondaires à une altération du rapport ventilation-perfusion des poumons.
- Les séquelles sont très différentes selon le type de pneumonie. Après une pneumonie à pneumocoque même sévère, les lésions pulmonaires guérissent complètement sans séquelle fibreuse (Fig 13.4). En effet, même s'il existe une réponse inflammatoire majeure dans les alvéoles, il n'y a pas de nécrose de la paroi qui pourrait provoquer la formation de fibrose, avec comme conséquence une diminution définitive de la capacité pulmonaire. A l'inverse, une infection pulmonaire à bacilles Gram négatif ou à bactéries anaérobies entraîne une destruction du parenchyme pulmonaire permanente. La cicatrice fibreuse d'une pneumonie nécrosante est responsable d'une fibrose organisée.

Les manifestations spécifiques des pneumonies sont variables. La terminologie est confuse car elle mélange les aspects anatomopathologiques macroscopiques et microscopiques et les aspects radiologiques. La confusion est d'autant plus grande que l'on utilise une terminologie différente selon la topographie. Cette terminologie est utilisée en pratique courante, elle doit donc être bien définie.

- **La pneumonie lobaire** se réfère à une atteinte d'une région systématisée du parenchyme pulmonaire. La plupart des lésions touche les alvéoles pulmonaires et les bronchioles, alors que l'interstitium est épargné. L'infection diffuse vers les différentes alvéoles jusqu'à ce quelle soit limitée par la barrière constituée par un segment pulmonaire. Par conséquent un segment entier ou un lobe entier est atteint (fig 13.1, 56.10). Les agents les plus fréquents au cours des pneumonies lobaires de l'adulte sont le pneumocoque, *H. influenza* et *Legionella*.
- **Au cours des broncho-pneumonies**, le processus pathologique démarre dans les bronches de petite taille et s'étend par contiguité vers le parenchyme pulmonaire. Ce processus est plus diffus qu'au cours d'une pneumonie lobaire, car il n'est pas limité par la barrière anatomique (Fig 56.11). Les



Figure 56.13 Abcès pulmonaire. Radiographie montrant une lésion cavitaire entourée d'un infiltrat.

L'association d'une toux, d'un malaise général, d'une fièvre évoluant depuis plusieurs semaines, parfois accompagnée d'un amaigrissement inexpliqué, doivent faire penser à une pathologie évolutive d'origine thoracique, infectieuse ou non. Les facteurs de risque, s'ils sont présents, doivent orienter vers ce diagnostic. Finalement, comme dans le cas de Mr A., l'odeur fétide de l'haleine et l'expectoration est évocatrice d'infection à anaérobies. Cette odeur, est parfois tellement forte, que le diagnostic peut être évoqué dès l'entrée dans la chambre du patient.

Les abcès pulmonaires surviennent en général après inhalation d'une grande quantité du contenu oropharyngé, non contrôlée par les défenses de l'organisme, chez certains patients prédisposés. Les troubles de la conscience, quelque soit leur origine, représentent le facteur de risque le plus important: anesthésie, intoxication, sédatifs ou épilepsie. Une inhalation d'un fragment dentaire peut aussi être responsable d'un abcès pulmonaire.

Au cours des inhalations importantes, le contenu gastrique peut pénétrer dans les poumons. En raison du pH bas et des enzymes protéolytiques, le liquide gastrique est responsable d'une pneumonie chimique, qui en soi n'est pas infectieuse, l'infection est en général secondaire.

En absence de traitement rapide, un abcès pulmonaire peut s'étendre à la cavité pleurale, aboutissant à un empyème. Une complication inhabituelle, l'abcès cérébral, est la conséquence d'une dissémination par voie générale. Il faut noter que les autres disséminations, en dehors de l'atteinte cérébrale, sont extrêmement rares au cours des abcès pulmonaires.

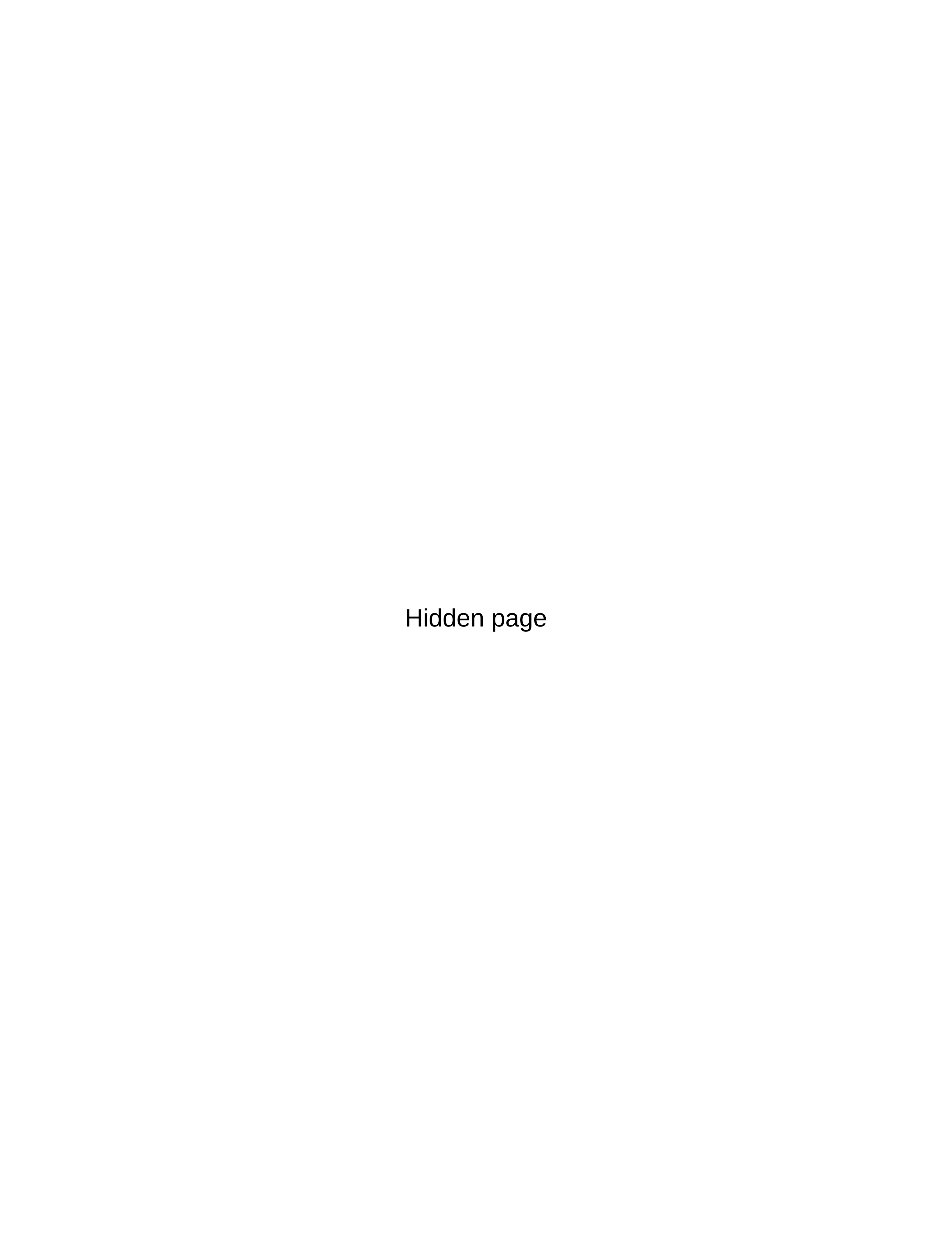
PNEUMONIES CHEZ LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS

Les pneumonies sont des complications fréquentes des états d'immunodépression, secondaires aux chimiothérapies, au cours du SIDA ou au cours des déficits immunitaires congénitaux (chapitre 66 et 67). Elles sont le plus souvent secondaires à des agents opportunistes, non couramment pathogènes chez l'individu normal. On peut retenir l'exemple du protozoaire *P. carinii*, du champignon *Aspergillus fumigatus*, et du virus cytomégalovirus. Le diagnostic de ces infections nécessite des explorations invasives comme la bronchoscopie ou la biopsie pulmonaire. Au cours des états d'immunodépression les plus sévères, certains patients peuvent être infectés par plusieurs agents pathogènes. A l'extrême, les patients atteints de SIDA sont co-infectés par *P. carinii*, cytomégalovirus et d'autres agents.

PNEUMONIES SECONDAIRES À UN EXPOSITION INHABITUELLE

Certaines pneumonies inhabituelle en pratique médicale courante sont secondaires à des agents d'origine animale ou de l'environnement (tableau 56.6). Ces infections ne surviennent que chez les sujets ayant des activité les amenant à être en contact avec ces agents pathogènes. Par exemple *C. psittacci* est un germe retrouvé chez les oiseaux, et la psittacose peut être transmise par inhalation (chapitre 26). Le diagnostic de cette maladie ne peut-être suspecté que si le médecin retrouve la notion de contact avec les oiseaux.

Un autre exemple, la fièvre Q, rickettsiose à *Coxiella burnetii*, est transmise par les moutons, les chèvres ou les boeufs. L'organisme est présent dans l'environnement, l'infection peut survenir après une exposition à des substances


Hidden page

57

Infections de l'appareil digestif

Donald M. Thea et Gerald T. Keusch

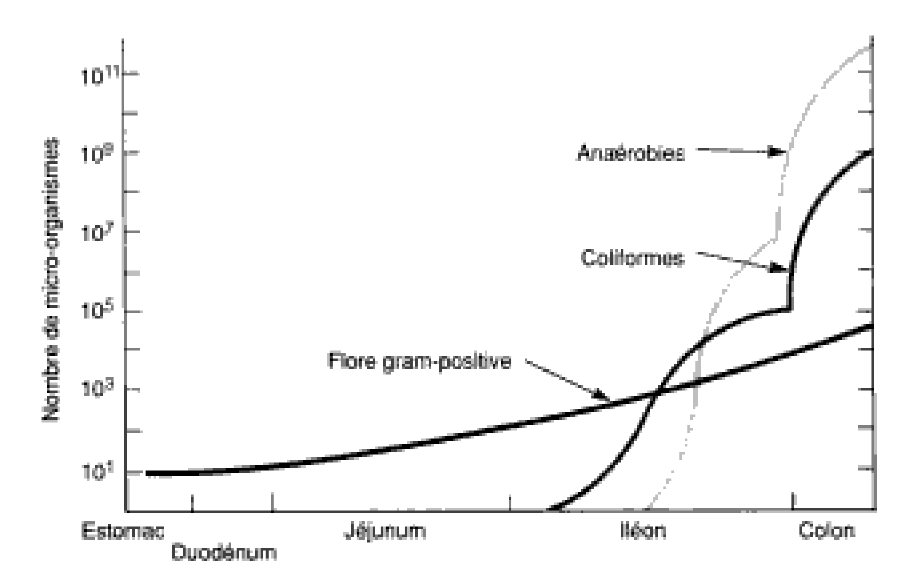
L'appareil digestif représente un paradis pour les micro-organismes. Quel que soit le contexte, pathologique ou physiologique, il représente un milieu constitué de microorganismes d'une extrême variété et complexité. La flore intestinale varie entre deux extrêmes, les zones les plus infestées de l'organisme d'un coté et un environnement stérile de l'autre (comme dans l'intestin grêle et l'appareil glandulaire associé) (fig 57.1). Tout au long du tube digestif, on retrouve différents écosystèmes, constitués d'une population microbienne spécifique. L'estomac normal représente une chambre de stérilisation efficace, limitant en aval l'entrée dans l'intestin grêle des micro-organismes, et permettant ainsi une protection non spécifique contre les agents pathogènes digestifs.

La flore intestinale normale est composée d'une variété de près de 400 espèces bactériennes, fongiques et parasitaires. Les bactéries coliques sont présentes approximativement au un centième de leur concentration limite théorique ($\geq 10^{12}$/g), et étonnamment sans entraîner aucun trouble intestinal. A l'inverse, cette flore exerce un rapport de symbiose avec l'hôte (chapitre 2). Cette population microbienne reste stable et constante. Comme nous fournissons à cette population le gîte et le couvert, en échange elle nous rend un certain nombre de services essentiels. Parmi ceux-ci, certaines fonctions digestives sont en partie assurées, comme la transformation d'hydrates de carbone non absorbables en acides organiques absorbables, l'apport de vitamine K, et la réabsorption des oestrogènes et des androgènes excrétés dans la bile. La simple présence de cette flore normale nous aide à résister à l'invasion par des agents pathogènes.

La fréquence des infections de l'appareil digestif varie de la plus fréquente des infections humaines, la carie dentaire, passant par les banales toxi-infections alimentaires, aux rares infections opportunistes chez les sujets immunodéprimés. Dans le monde entier, les diarrhées représentent de très loin la cause de morbidité et de mortalité la plus fréquente, avant les pathologies des pays industrialisés (pathologies cardiaques, cancers, accidents vasculaires). Malheureusement, les nourrissons et les enfants en bas âge en sont le plus souvent atteints, plus particulièrement dans les parties du monde où la situation sanitaire et nutritionnelle est précaire. Malgré une diminution significative de la mortalité liée aux diarrhées aux États-Unis, celles-ci représentent un des principal motif de consultation dans la pratique médicale.

Les infections du système digestif se répartissent selon la gravité en infections asymptomatiques ou silencieuses (polio), en diarrhées de moyenne gravité (infections à rotavirus), en diarrhées avec pertes liquidiennes et électrolytiques menaçant le pronostic vital (choléra), ou en ulcération muqueuse compliquée de perforation digestive (dysenterie bacillaire). De plus, la nature et les manifestations cliniques de ces infections sont variables en fonction de la topographie. Il n'est donc pas surprenant d'observer des grandes différences cliniques selon la

Figure 57.1 Représentation habituelle du nombre de bactéries dans les principaux sites du tractus gastro-intestinal.



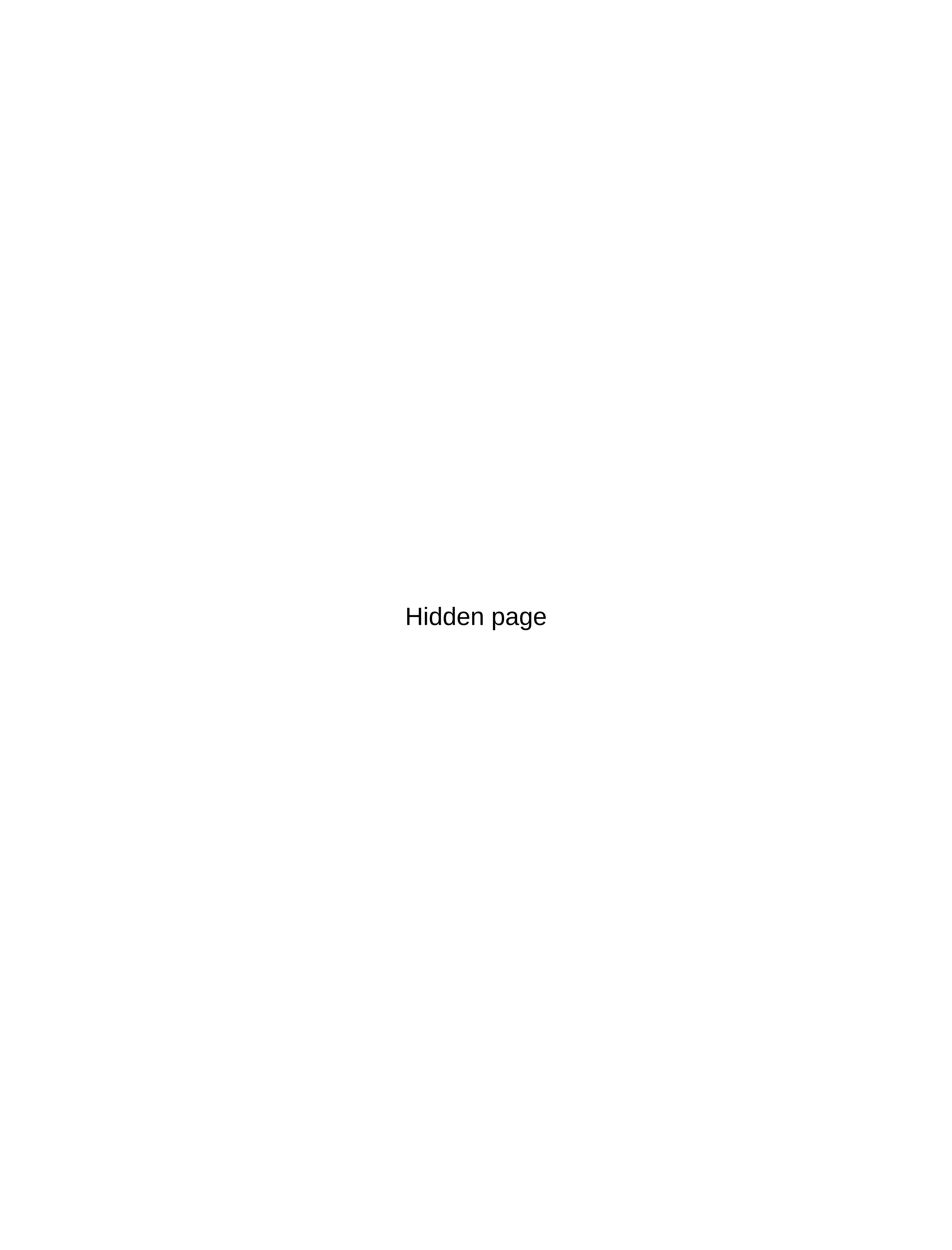
topographie de l'infection sur le tube digestif ou sur les voies hépatobiliaires ou pancréatiques.

LA PORTE D'ENTREE

Chaque portion du tractus digestif comporte des particularités anatomiques et physiologiques spécifiques, et ses propres barrières contre les infections (fig 57-2). L'obstacle commun aux agents infectieux est représenté par l'intégrité de la barrière muqueuse recouvrant l'ensemble du tube digestif. A titre d'exemple, les traitements par radiothérapie ou chimiothérapie anticancéreuse, altèrent le renouvellement de la muqueuse épithéliale. Les conséquences précoces se traduisent par des nausées, des vomissements, une mucite, des ulcérations superficielles de la muqueuse digestive. Les micro-organismes de la flore normale peuvent alors coloniser les tissus profonds et disséminer par voie sanguine à tout l'organisme.

Les mécanismes de défense, comme la sécrétion de mucus et la mobilité digestive, empêchent l'adhérence des micro-organismes à la paroi intestinale. Dans l'intestin, le mucus a un rôle de barrière, obstacle «mécanique» protégeant ainsi l'épithélium; il entoure les bactéries, leur permettant de mieux suivre le péristaltisme intestinal. Le **Glycocalix** est composée d'une glycoprotéine et d'une couche polysaccharidique recouvrant la surface cellulaire, comprend des sites de captage pour piéger certains micro-organismes. La **bile** joue un rôle important en sélectionnant les bactéries ou les virus capables de coloniser les intestins. Les micro-organismes de la flore normale comme les agents pathogènes communs sont capables de résister à l'action détergeante des sels biliaires. La plupart des virus intestinaux, polio-virus ou virus de l'hépatite A par exemple, n'ont pas d'enveloppe lipidique qui pourrait les rendre sensibles à l'action de la bile. Certaines bactéries, comme le bacille typhique sont très résistantes à l'action de la bile, et peuvent même se développer dans la vésicule biliaire.

Un certain nombre de cellules et de facteurs solubles ont des fonctions de défenses moins précises. Par exemple, les immunoglobulines IgA sécrétoires et la lactoferrine du lait maternel préviennent le nourrisson de la colonisation par certaines bactéries. Chez l'adulte, alors qu'il est probable que les IgA aient la même fonction de protection, il a été difficile de prouver leur rôle dans les mécanismes de défense. Le tractus intestinal est aussi le point final du cheminement des globules blancs, principalement des neutrophiles. On ne sait pas si le passage de ces cellules dans la lumière intestinale joue un rôle de contrôle des agents pathogènes ou dans le maintient de la balance avec la flore normale. Est-


Hidden page

bactéries de l'organisme -et peut-être la première flore humaine décrite au microscope par van Leeuwenhoek au 17e siècle. Le métabolisme microbien de la plaque transforme le sucre alimentaire en acides, principalement acide lactique, responsables des caries dentaires. D'autres bactéries, anaérobies strictes, siègent dans la gouttière gingivale, entre les dents et les gencives, ou elles échappent à l'effet de la salive et du brossage des dents.

Les bactéries composant la flore buccale ne sont pas très virulentes, mais en cas de rupture de la barrière muqueuse, comme au cours d'une gingivite avancée (périodontite), elles peuvent coloniser les tissus sains avoisinant. Il s'agit aussi d'une excellente porte d'entrée des streptocoques α-hémolytiques, responsables des endocardites bactériennes subaiguës chez les patients atteints de valvulopathies rhumatismales. Une coopération synergique de différentes souches bactériennes, à la fois aérobies et anaérobies strictes peut aboutir à des lésions sévères rapidement évolutives des tissus mous de la cavité buccale. L'angine de Ludwig est une infection polymicrobienne se développant dans les espaces sublinguaux et sous mandibulaires en regard d'une dent (souvent la deuxième ou la troisième molaire inférieure). C'est une cellulite (une infection du tissus conjonctif sous cutanés ou sous muqueux) qui peut s'étendre rapidement, parfois compromettre les fonctions respiratoires avec un risque d'asphyxie.

UN CAS DE MUGUET

C. une jeune enfant de 7 ans, était traitée par son pédiatre pour une infection de l'oreille moyenne. Elle était traitée depuis 7 jours par une pénicilline, l'amoxicilline, qui permettait une amélioration en quatre jours. Sous antibiothérapie, au sixième jour, la mère notait une irritabilité et un manque d'appétit de son enfant. Pendant la visite de surveillance à l'hôpital, le pédiatre notait plusieurs taches d'aspect blanchâtre crémeux, ressemblant à du lait caillé, sur la langue et la muqueuse buccale. Après grattage de ces lésions douloureuses, la surface apparaissait abrasée et saignante. A l'examen microscopique, on retrouvait des levures et des filaments mycéliens. Cet examen permet de diagnostic un muguet ou candidose buccale.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les taches blanches adhérentes à la muqueuse buccale forment des fausses membranes composées de levures Candida, associées à des cellules desquamées, des leucocytes, des bactéries de la cavité buccale, du tissus nécrosé et des débris alimentaires. *Candida albicans* et les espèces apparentées sont des levures retrouvées dans l'environnement, et se développent dans le tractus digestif tôt au cours de la vie (chapitre 47). Le vagin des femmes adultes est aussi fréquemment colonisé par ces levures, et la transmission au nouveau-né est possible pendant l'accouchement. Un petit nombre de *Candida* vit de façon inoffensive dans le tractus digestif jusqu'à ce que l'équilibre entre les bactéries de la cavité buccale et les défenses de l'hôte soit rompus. Dans le cas de la jeune C., le traitement antibiotique en est responsable, éliminant les bactéries de la flore normale, et permettant ainsi la prolifération des *Candida*.

Les *Candida* exploitent les changements de la flore de l'hôte, les effractions de la muqueuse buccale, les diminutions du nombre ou de la fonction des polynucléaires neutrophiles, les déficits en facteurs du complément ou les déficits de l'immunité humorale ou cellulaire. Les facteurs prédisposant à une infection candidosique buccale ou d'un autre site comprennent les troubles endocriniens, la malnutrition, les tumeurs, les traitements immunosuppresseurs et infectieux, les anomalies génétiques du système immunitaire et la pathologie VIH. Les sujets normaux sont eux aussi fréquemment touchés. Les vaginites à *Candida* sont

souvent décrites pendant la période du post-partum chez les femmes qui prennent des antibiotiques à large spectre, souvent en raison d'infections urinaires. L'utilisation prolongé de corticoïdes inhalés par les asthmatiques est aussi un facteur prédisposant à la pullulation orale de *Candida*. Dans les formes plus prononcées d'immunodépression, l'infection peut diffuser par voie sanguine et infecter n'importe quel autre organe.

Le Candida peut aussi infecter l'oesophage, un organe peut sujet aux infections. L'oesophagite candidosique se rencontre chez les patients ayant une atteinte spécifique des lymphocytes T, comme la candidose cutanéo-muqueuse du SIDA. Le diagnostic différentiel de l'oesophagite à *Candida* chez le sujet immunodéprimé est l'infection par le virus herpès simplex type 1 (HSV-1). Par ordre de fréquence c'est la deuxième infection de l'oesophage et ses manifestations cliniques sont semblables à celles de l'infection à *Candida*.

DIAGNOSTIC

L'aspect du muguet est caractéristique, et l'inspection suffit pour le diagnostic. Il est confirmé par l'examen au microscope d'une fausse membrane, retrouvant des *pseudohyphae* . La culture n'est pas nécessaire et souvent trompeuse, car le Candida est commensale, il peut donc être retrouvé à partir de prélèvement provenant d'une bouche normale.

PRÉVENTION ET TRAITEMENT

Comme le candida colonise fréquemment le tractus gastro-intestinal, la prévention et le traitement passent en premier par une correction des facteurs prédisposants en évitant si possible les antibiotiques non nécessaires. La candidose buccale est en général superficielle et répond aux applications d'antifongiques locaux comme la nystatine. Si l'infection s'étend en profondeur au delà de la muqueuse, il est alors nécessaire d'utiliser un antifongique par voie générale, comme l'amphotéricine B.

ESTOMAC

Jusqu'à maintenant, peu d'attention était portée sur l'estomac comme lieu d'infection du tractus digestif. On pensait qu'il n'était pas souvent infecté, tout en jouant rôle important de protection du tube digestif d'aval par ses sécrétions acides. La grande majorité des bactéries de la cavité buccale ou d'origine alimentaire, transportées par la salive dans l'estomac y sont donc détruites.

Chez certains individus l'estomac est en effet stérile, chez les autres les concentrations bactérienne sont très faibles en général inférieures à 10^3 bactéries/ml. Parmi les bactéries retrouvées dans l'estomac, on retrouve principalement des Gram-positifs, *Streptococcus, Staphylococcus, Lactobacillus* et *Peptostreptococcus*. Dans l'estomac normal, il y a très peu de bacilles Gram-négatifs intestinaux, *Bacteroïdes* ou *Clostridium* -organismes typiquement retrouvés dans le tractus intestinal inférieur.

On pense maintenant que les infections gastriques existent bien et plus souvent qu'on ne le pensait auparavant. Une nouvelle espèce bactérienne a été identifié, *Helicobacter pylori*. Ce germe est retrouvé dans les lésions de gastrite, dont il est peut être responsable, comme dans l'ulcère peptique. Jusqu'à maintenant, il n'a pas été déterminé formellement s'il s'agissait d'un véritable agent pathogène ou d'un germe commensale d'une muqueuse antérieurement altérée. Quoi qu'il en soit, certains éléments permettent de trancher; il a été isolé de la muqueuse gastrique dans 95% des cas d'ulcères et dans pratiquement tous les cas

de gastrite chronique. Une inoculation volontaire de *H. pylori* entraîne la formation d'une gastrite qui disparaît après traitement antibiotique. Est-ce que l'ulcère gastrique doit faire parti des maladies infectieuses?

Les bactéries, dont certaines pathogènes, introduites dans l'estomac en même temps que le bol alimentaire, vont rester intacte dans l'intestin grêle. Cela est du en grande partie à l'effet tampon de l'estomac, surtout chez les patients présentant une sécrétion acide gastrique diminuée, au cours d'une maladie (gastrectomie partielle ou totale) ou d'un traitement (anti-H2) ou en cas de consommation d'anti-acides. Les doses de bacille cholérique ou de salmonelles infectantes chez le volontaire sain, sont dix mille fois plus faibles quand les bactéries sont administrées en même temps qu'une dose de 2 g de bicarbonate de sodium.

Quand l'acidité gastrique est diminuée de façon chronique, au cours de **l'achlorhydrie**, l'estomac est colonisé par les bacilles Gram-négatif. Cela a comme conséquences:

1. Une augmentation du nombre de bactéries dans l'intestin grêle, contribuant à une maladie appelée syndrome de pullulation microbienne (voire plus loin);
2. Une régurgitation de la flore gastrique anormale, responsable d'infections nosocomiales (acquises à l'hôpital) pulmonaires (chapitre 56).

VOIES BILIAIRES ET FOIE

Les infections de la vésicule biliaire (**cholécystite**) sont secondaires à l'obstacle à l'évacuation de la bile, par exemple au cours de calculs biliaires. La présentation clinique est souvent brutale et spectaculaire. La symptomatologie habituelle comprend des douleurs qui augmentent puis diminuent, pour récidiver plus tard. Cette description caractérise la **colique hépatique**. Les nausées et les vomissements accompagnent habituellement les douleurs, et sont rebelles. On note des frissons, des pics thermiques, et un ictère secondaire à l'obstruction des voies bilaires. Ces manifestations peuvent devenir plus sévères si l'obstacle siège aussi sur le cholédoque. Dans ce cas, l'infection et l'inflammation peut remonter vers les voies bilaires intra-hépatiques, condition définissant l'angiocholite ascendante.

L'infection bactérienne du parenchyme hépatique par voie ascendante peut être responsable de la formation d'un abcès. Une grande quantité de sang étant filtrée par le foie, une contamination peut aussi résulter d'une bactériémie. Parmi les bactéries responsables d'infections hépatiques, celles d'origine intestinale, sont apportée au foie par le système porte. Les infections primitives du parenchyme hépatique sont rares, peut-être en raison de l'énorme capacité défensive des cellules de Kupffer. Les bactéries responsables d'infections hépatiques sont des germes intracellulaires qui survivent dans les macrophages en créant des lésions granulomateuses. Les exemples sont représentés par la fièvre typhoïde, la fièvre Q, la brucellose et la tuberculose. Dans la plupart des cas, les lésions caractéristiques de ces maladies ne sont pas retrouvées uniquement dans le foie.

Les maladies infectieuses hépatiques ne seront pas détaillées dans ce chapitre. Les plus importantes sont dues aux hépatites virales (chapitre 41). Le foie est aussi le siège d'infections parasitaires, amibiase (chapitres 51), bilharziose (chapitre 53), leishmaniose (chapitre 50) ou d'autres. Une importante partie du cycle de certains parasites a lieu dans le foie, sans traduction clinique.

OBSERVATION

Madame F., une femme obèse de 48 ans, mère de huit enfants, avec de vagues histoires de «problèmes d'estomac», se réveillait avec des douleurs épigastriques modérées. A peu près deux heures avant le coucher, son repas était composé de poulet et de légumes. Peu après, les douleurs se localisaient vers le quadrant superieur-droit de l'abdomen et irradiaient par moments vers l'épaule droite. A plusieurs reprises, elle fut sujette à des vomissements, puis tout se calmait, avec persistance d'une douleur résiduelle pendant plusieurs jours, entremaillés d'épisodes identiques mais moins aigus. Mais au sixième jour, elle se sentait à nouveau nauséeuse, tandis qu'apparaissait un ictère et un prurit. Dans la salle d'examen, la douleur était intense, la température à 40 °C. La peau était colorée en jaune. La palpation retrouvait une importante sensibilité du quadrant abdominal supérieur droit. Une masse tubulaire de 8 cm était ressentie sous le rebord costal droit. Il existait une hyperleucocytose (14 000/ml), évoquant une infection bactérienne. Le bilan biologique hépatique était perturbé, en particulier les phosphatases alcalines et la bilirubine étaient élevées, traduisant un obstacle biliaire.

Des hémocultures étaient prélevées et un traitement antibiotique était débuté. L'examen échographique retrouvait une vésicule biliaire très distendue, contenant plusieurs calculs. Le diagnostic de cholécystite aiguë lithiasique était retenu. 36 heures après l'hospitalisation, les douleurs avaient diminuées et la température s'était normalisée. Les hémocultures poussaient à E. coli. *Une intervention chirurgicale fut programée pour retirer la vésicule biliaire pathologique.*

PHYSIOPATHOLOGIE

Les infections de la vésicule (cholécystite) ou des voies biliaires (cholangite) sont secondaires à une obstruction. En général, le processus débute par une obstruction et une distension, mais sans infection. Dans ces conditions, la bile se concentre, avec comme conséquence possible une inflammation et une atteinte de la paroi vésiculaire. Les lésions peuvent ne pas progresser, mais à ce stade, le risque de développer une infection est important. Chez ce type de patient, il est fréquent de retrouver dans cette pathologie des épisodes répétés de colique hépatique, résultant de l'obstruction des voies bilaires. Il est possible que les vagues «problèmes d'estomac» signalés par Madame F. soient en fait des coliques hépatiques modérées causées par l'obstruction transitoire ou partielle de ses voies bilaires par des calculs. A terme, les voies bilaires finissaient par s'infecter, la symptomatologie se modifie.

Une fois l'infection bactérienne établie, les lésions tissulaires peuvent être amplifiées par une réponse inflammatoire. La guérison est rarement obtenue si l'obstruction n'est pas levée, spontanément ou chirurgicalement, associée à un traitement antibiotique spécifique.

Une forme d'infection de la vésicule rapide et sévère est décrite chez les sujets diabétique ou âgés, chez qui la circulation artérielle collatérale vésiculaires est insuffisante. Si les agents infectieux atteignent la paroi vésiculaire, ils peuvent développer une **cholécystite gangrèneuse**. Cette forme se caractérise par l'apparition brutale d'une gangrène extensive, avec présence de gaz dans la paroi vésiculaire (quand l'agent pathogène sécrète du gaz, *Clostridium*), et une mortalité élevée. L'ablation de la vésicule (cholécystectomie) doit être rapidement pratiquée en raison, au cours de cette cholécystite gangreneuse, du risque de perforation et donc de péritonite.

La présentation clinique typique d'angiocholite est semblable à celle de la cholécystite, comme dans l'observation de Madame F., mais s'accompagne plus fréquemment de fièvre, de frissons, d'ictère et de douleurs remontant vers le foie. Les causes les plus fréquentes d'obstruction bilaire sont représentées par les

de 10^{10} par ml, taux comparable aux taux observés dans le colon. La plupart des bactéries responsables des désordres sont principalement anaérobies, en particulier *Bactéroïdes*.

La pullulation microbienne a les effets suivants:

- Augmentation de la graisse fécale, stéatorrhée; il s'agit d'une malabsorption des graisses secondaire à la diminution des acides biliaires. Pourquoi cette diminution? Les acides biliaires comme l'acide cholique sont normalement conjugués dans le foie avec la glycine ou la taurine, puis sécrétés dans la bile, et réabsorbés dans l'iléon terminal sous forme conjuguée. L'effet de la pullulation microbienne est une déconjugaison des sels biliaires, ils deviennent alors inutilisables pour la réabsorption. La conséquence est un déficit en sels biliaires, nécessaires normalement à l'absorption des micelles lipidiques dans l'intestin proximal.
- Déficit en vitamine B12; normalement, la vitamine B12 (cobalamine) est complexée avec le facteur intrinsèque d'origine gastrique et absorbée sous cette forme dans l'iléon terminal. En cas de pullulation microbienne, la vitamine B12 est métabolisée par les bactéries, et n'est plus disponible pour être recaptée par l'hôte. En cas de malabsorption prolongée de la vitamine B12 (supérieure à 1 an), les stocks endogènes sont diminués et les systèmes cellulaires à renouvellement rapide et synthétisant beaucoup de DNA (moelle osseuse, système nerveux central, épithélium digestif) sont sévèrement altérés. Il en résulte une anémie mégaloblastique et des anomalies de la structure de la paroi intestinale. Les villosités épithéliales sont amincies, en raison d'une diminution du renouvellement et une atrophie des entérocytes, la surface d'absorption est diminuée. La pullulation microbienne est responsable d'une cascade d'événements de malabsorption. La vitamine B12 est aussi nécessaire pour la synthèse de myéline, son déficit entraîne une atteinte dégénérative de la moelle, donnant un syndrome neurologique classique.
- Diarrhée hydro-électrolytique; ce type de diarrhée (le mécanisme n'est pas celui des diarrhée des pullulations microbiennes) résulte en général de la non absorption des hydrates de carbones coliques par la flore normale, entraînant une augmentation des substances osmotiquement actives. La diarrhée est la conséquence d'un effet osmotique, l'eau passant de la muqueuse vers la lumière colique. La déconjugaison des sels billiaires peut aussi affecter la capacité d'absorption du colon, les sels bilaires non aborbés pouvant eux aussi être responsable d'une diarrhée.
- Malabsorption des vitamines A et D. La malabsorption des vitamines liposolubles A et D en particulier, est responsable de troubles sévères, à type de des troubles de la vue (cécité nocturne), et de déminéralisation osseuse (ostéomalacie). A l'inverse, un déficit en vitamine K n'est généralement pas observé. La réduction de l'absorption de la vitamine K est en effet largement compensée par la synthèse par les bactéries, représentant notre principale source de vitamine K.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Le diagnostic de syndrome du pullulation microbienne est facile quand s'associent une malabsorption, une carence nutritionnelle et un facteur anatomique responsable, comme la présence d'une anse borgne. Le traitement nécessite alors une correction du montage chirurgical ou de l'anomalie médicale causale, associé à une compensation des déficits nutritionnels et à une antibiothérapie à large spectre. Si cette pathologie a tendance à récidiver, le traitement doit alors être répété.

(adénite mésentérique). La diarrhée peut être absente ou transitoire et si les leucocytes sont présents dans les matières, ce sont surtout des cellules mononucléées, témoignant de la nature chronique de ces infections. I. de la famille C. dans le cas 4, souffrait de ce type de lésion.

COMPLICATIONS CHIRURGICALES DES INFECTIONS INTESTINALES

La perforation de la lumière de l'intestin grèle ou du colon peut être secondaire à un traumatisme ou à une infection. Dans tous les cas, le contenu intestinal se répand dans la cavité péritonéale normalement stérile. Une infection peut aboutir à une perforation par deux mécanismes: (a) lésion directe de la paroi intestinale par la réponse inflammatoire (oedème et infiltration cellulaire), (b) augmentation de la pression par diminution du péristaltisme et par obstruction inflammatoire responsable d'éclatement. La sévérité de la péritonite dépend généralement de la quantité de l'inoculum, de la diffusion dans la cavité, et de la capacité du péritoine à contenir l'abcès. Une faible quantité de contenu fécal peut être maîtrisé par les défenses du péritoine, une grande quantité les dépasse largement. Ces infections sont très sévères et en absence de traitement, elles menacent le pronostic vital. Les germes comprennent un mélange d'anaérobies stricts et d'anaérobies facultatifs, représentant un véritable défi thérapeutique. Les mécanismes pathogéniques sont discutés dans le Chapitre 16.

DIAGNOSTIC

La plupart des patients atteints de diarrhée aiguë ont une évolution courte et limitée n'attirant pas l'attention médicale. En pratique, on ne recherche pas systématiquement les germes en cause. Dans la majorité des cas, on se contente d'une réhydratation hydro-électrolytique orale et non parentérale, mis à part les sujets en choc hypovolémique. Un interrogatoire minutieux des symptômes limite la plus grande part des examens, et en général permet d'approcher le diagnostic. Certains signes sont une indication à une thérapeutique (comme un traitement antimicrobien), la fièvre, le ténesme, la persistance de douleurs abdominales, la perte de poids, la présence de sang, un voyage récent, une prise d'antibiotique, une absorption de fruits de mer, les pratiques homosexuelles ou la persistance des symptômes.

La coproculture à la recherche d'agents pathogènes, souvent demandée à titre systématique, est principalement indiquée pour rechercher les espèces de *Salmonnella* ou de *Shigella*. L'isolation et l'identification des autres espèces pathogènes nécessite des techniques de culture spécifiques, la détermination du sérotype et/ou la recherche d'une sécrétion de toxine (Chapitre 55). La recherche de parasites, d'helminthes ou de protozoaires nécessite des méthodes de concentration ou de fixation. Par conséquent il est important de resserrer la liste des agents pathogènes suspecté, et d'orienter les recherches pour le laboratoire, afin d'éviter la surcharge d'examens de selles. A titre d'exemple, si le personnel du laboratoire sait que l'on suspecte *Y. enterolitica*, l'examen sera mis à incubation à 25°C, température à laquelle cet organisme est mobile et facilement différentiable des autres agents pathogènes semblables. En raison d'une prévalence croissante de *C. jejuni*, la demande d'une recherche spécifique doit être motivée par une fièvre, la présence d'un ténesme, ou si l'on retrouve des leucocytes dans les selles. La recherche nécessite des milieux sélectifs de culture et une température d'incubation supérieure à 37°C. *V. cholerae* a pu être isolé des selles de Mr V. car le laboratoire a été informé de cette possibilité, un milieu de culture inhabituel a été utilisé (*TCBS agar*).

Au cours des diarrhées non sanglantes, en l'absence d'explication, le prélèvement d'un échantillon du contenu du grêle permet de rechercher *G. lamblia* ou *S. stercoralis*. Le prélèvement est obtenu au moyen d'un fil guide avalé, retiré après le passage dans le duodénum. L'infection à *Cryptosporidium* est retrouvé dans les selles ou sur une pièce de biopsie, ces organismes étant acido-résistants, une propriété inhabituelle des protozoaires.

Il faut préciser qu'un examen n'a de valeur clinique que s'il permet une orientation thérapeutique. Parfois le résultat n'est pas utilisé pour le traitement mais pour décider ou non des mesures d'isolation. Ainsi, la présence de Rotavirus dans les selles de MA (cas 3) ne changeait pas l'attitude thérapeutique. Le traitement antibiotique n'était pas plus indiqué, devait reposer sur la réhydratation. La positivité d'un test ELISA pour Rotavirus, si une hospitalisation avait été décidée, aurait imposé un isolement pour éviter la transmission à d'autres enfants.

TRAITEMENT

La plupart des diarrhées infectieuses sont de gravité modérée, limitées à un individu, et le traitement le plus approprié repose sur la réhydratation orale sans arrêter l'alimentation. Les traitements antimicrobiens et la réhydratation par voie parentérale doivent être réservés aux cas sévères, en cas de diarrhée prolongée, de choc ou de symptômes dysentériques. En général les diarrhées secondaires à *E. coli* toxinique et invasif, à *V. Cholerae* et à *Shigella* répondent bien au traitement antibiotique. Le risque est l'apparition d'une résistance à ces antibiotiques. De plus, le traitement antibiotique (en dehors des nouvelles fluoroquinolones) n'empêche pas toujours l'évolution et le risque de portage chronique, augmentant ainsi le risque de dissémination, comme avec *Salmonella*. D'autres agents spécifiques sont donnés en cas d'helminthes, de *G. Lamblia*, de *E. histolytica* et de proctite gonococcique.

Les traitements antidiarrhéiques peuvent réduire la fréquence des selles mais sans raccourcir l'évolution de la maladie. En fait en augmentant le temps de transit intestinal, les ralentisseurs du transit peuvent empêcher l'élimination des agents pathogènes, et par conséquent prolonger l'infection, et augmentant ainsi les risques d'invasion et de septicémie. En outre, les anticholinergiques et les opiacés peuvent entraîner une stase colique menaçant le pronostic vital (mégacôlon toxique), particulièrement chez l'enfant et les sujets atteints de diarrhées inflammatoires.

Un grand progrès médical a été le développement de solutions orales de réhydratation, en cas de diarrhées modérées. Depuis que l'on sait que le transport de sodium et de glucose sont couplés dans l'intestin grêle, on utilise l'administration orale de glucose et d'électrolytes simultanés. Ils accélèrent considérablement l'absorption de sodium et l'absorption passive d'eau (sans dépense d'énergie) pour maintenir l'osmolarité. Les déshydratations modérées au cours du choléra ou des autres diarrhées de l'intestin grêle, doivent maintenant être corrigés par solution orale de réhydratation. Même en cas de déshydratation importante imposant une perfusion liquidienne intraveineuse pour éviter le choc, une réhydratation orale seule peut être utilisée dans un deuxième temps pour maintenir une hydratation correcte. Dans le monde, l'impact de ce concept simple sur la mortalité par déshydratation est considérable, surtout dans les régions les plus pauvres. Dans ces régions, l'utilisation de thérapeutiques intraveineuses est trop coûteuse, le personnel qualifié trop peu nombreux, et doit être réservé à un petit nombre de cas. Les personnes non habitués aux techniques peuvent être

éduqués pour préparer eux-mêmes les solutions de réhydratation, soit en mélangeant les composants (en utilisant des bouteilles encapsulées), ou en dissolvant des solutés déjà préparés. La recette des solutions de réhydratation est très simple. Pour un litre d'eau il faut ajouter:

1/2 cuillère à café de sel (3 g)
1/4 cuillère à café de bicarbonate (1,5 g)
1/4 cuillère à café de KCl (1,5 g)
4 cuillères à soupe de sucre (20 g)

LECTURES CONSEILLÉES

ESOPHAGITIS

Goff JS. Infectious causes of esophagitis. Ann Rev Med 1988; 39:163-169.

Odds FC. *Candida* infections: an overview. CRC Crit Rev Microbiol 1987; 15:1-5.

GASTRITIS

Graham DY, Klein PD. *Campylobacter pyloridis:* the past, the present, and speculations about the future. Am J Gastroenterol 1987;82:283-286.

Waghorn DJ. *Campylobacter pyloridis:* a new organism to explain an old problem? Postgrad Med J 1987;63:533-537.

BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME

Marthias JR, Clench MH. Review: pathophysiology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestine. Am J Med Sci 1985,289:243-248.

Sherman P, Lichtman S. Small bowel bacterial overgrowth syndrome. Dig Dis 1987;5:157-171.

INTESTINAL INFECTIONS

Bacterial diarrhea. In: Clin Gastroenterol 1986;15:21-37.

Cantley JR. Infectious diarrhea: pathogenesis and risk factors. J Med 1985; 78:165-244.

Formal SB, Hale TL, Sansonetti P. Invasive enteric pathogens. Rev Infect Dis 1983;5 (Suppl 14):S702-S707.

Infectious diarrhea. Which culprit? Which strategy? Postgrad Med 1983; 73:175-182.

Levine MM. Antimicrobial therapy in infectious diarrhea. Rev Infect Dis 1986;(Suppl 2):S207-S216.

Nelson JD. Epidemiology of diarrheal diseases in the United States. Am J Med 1985;78 (Suppl 6B):91-97.

Quin TC, Bender BS, Bartlett JG. Antimicrobial therapy for infectious diarrhea. Disease-A-Month 1986;32:165-244.

Système nerveux central 58

Arnold L. Smith

Les infections du système nerveux central (SNC) sont relativement peu fréquentes mais leurs conséquences sont extrêmement graves. A titre d'exemple, sans traitement une méningite bactérienne est fatale dans près de 70% des cas. Les antibiotiques ont réduit la mortalité de cette maladie à moins de 10% des cas, mais une telle fréquence est-elle acceptable? En plus, certaines infections du SNC laissent chez l'enfant des séquelles neurologiques, et altèrent le développement mental normal.

D'un point de vue microbiologique le cerveau et l'axe spinal sont à la fois bien protégés et très vulnérables. Les os et les membranes qui l'entourent, protègent anatomiquement le SNC du milieu extérieur. Malgré ces barrières protectrices, les effets d'une infection apparaissant dans un espace limité sont très amplifiés; un simple petit épaississement ou une inflammation peut donner des lésions significatives. Ces deux aspects positifs et négatifs sont aussi présents à un niveau physiologique; la barrière hémato-méningée empêche le passage des micro-organismes et des substances toxiques vers le cerveau et le liquide céphalo-rachidien (LCR). En plus, cette même barrière gène le passage des éléments de la défense humorale et cellulaire présent dans le sang. Elle peut aussi empêcher le passage des médicaments antimicrobiens, limitant ainsi les options thérapeutiques.

Pour comprendre la pathogénie et l'évolution des infections de ce système, il faut définir un certain nombre d'éléments anatomiques et physiologiques généraux. Le cerveau et la moelle sont suspendus dans le LCR, et sont entourés de trois couches méningées, la pie mère, l'arachnoïde et la dure mère (fig 58.1). On regroupe les infections du SNC en fonction de la localisation anatomique. On distingue les infections du parenchyme cérébrale, les **encéphalites**, les infections des méninges, les **méningites**, les infections de l'axe médullaire, les **myélites**. La séparation anatomique des infections du SNC sont parfois artificielles, car ces sites sont en connexion et peuvent être infectés en même temps. Dans certains cas, on peut alors parler de méningo-encéphalite voire de myélo-méningo-encéphalite.

Les infections du SNC peuvent être secondaires à des agents bactériens, viraux, fongiques ou parasitaires provenant de l'environnement ou appartenant à la flore normale. Dans presque tous les cas d'infection du SNC, l'agent causal a été introduit préalablement dans le tissu périphérique de l'hôte, et s'est ensuite propagé vers le SNC soit par la **circulation systémique**, soit par **voie neurogène**. Par exemple, un agent pathogène peut coloniser l'épithélium respiratoire, puis à partir de là passer dans la circulation générale (comme le virus de l'encéphalite équine orientale), ou pénétrer dans la circulation placentaire (comme le virus de

nent l'âge, l'origine géographique et la saison de l'année. Par exemple, les encéphalites des nourrissons sont dues à un entérovirus, la contamination passe par voie féco-orale, les enfants sont plus facilement contaminés (chapitre 35). Chez l'adulte les encéphalites sont plus souvent secondaires aux arbovirus (tableau 58.2). Les arboviroses sont transmises par les arthropodes selon des variations saisonnières, dépendantes du cycle du vecteur (Chapitre 55). Néanmoins, l'herpès simplex virus représente la principale cause d'encéphalite de l'adulte, sans distribution saisonnière particulière. La distribution géographique de ces infections est bien illustrée par les noms donnés aux arboviroses (encéphalite orientale, occidentale, japonaise...). Cette nomenclature peut être trompeuse, l'encéphalite de St Louis a été dénommée ainsi en raison du premier cas décrit dans cette ville, mais il s'agit de l'encéphalite la plus répandue dans tous les USA.

A côté des encéphalites aiguës où les symptômes coïncident avec la colonisation du SNC par le virus, on décrit des encéphalites post-infectieuses, et des infections du SNC à «virus lent». Deux mécanismes permettent d'expliquer les encéphalites post-infectieuses : persistance du virus à l'état latent dans les cellules infectées, ou réaction immunitaire avec séquestration des antigènes spécifiques du SNC. Dans certaines encéphalites post-infectieuses, les deux mécanismes peuvent coexister. Certaines infections chroniques, progressives, toujours mortelles sont dues à un groupe de virus, les «virus lents». La description de la maladie dont ils sont responsables est bien antérieure à la mise en évidence de leur origine virale. La maladie de Creutzfeldt-Jacob et le Kuru sont des exemples d'infections humaines à virus lents; on connaît de nombreux exemples de maladies similaires chez l'animal (tremblante du mouton). Les patients atteints de déficit immunitaire primitif (maladie de Hodgkin) ou secondaire à une chimiothérapie anticancéreuse par exemple, peuvent développer une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). Cette maladie (LEMP) est secondaire à l'activation d'un polyomavirus, le virus JC. La plupart des individus infectés par le virus JC le sont pendant l'enfance, la traduction clinique reste discrète, mais le virus reste à l'état latent dans le SNC. Ultérieurement, au cours d'une immunodépression, la réplication virale réapparaît, suivie de la maladie.

ENTRÉE

Voie hématogène

La plupart des cas d'infection du SNC succèdent à la pénétration de l'orga-

Tableau 58.2. Virus responsables d'encéphalites

Virus	Localisation géographique	Principal groupe d'âge	Saison prédominante	Particularités
Herpès simplex	Toutes régions	Tous	Aucune	Signes localisés
Encéphalite de St Louis	Toutes régions	Adultes d'âge avancé	Eté-automne	En général bénin
Encéphalite équine orientale	Côte est, Texas	Enfants	Eté-automne	Séquelles invalidantes
Encéphalite équine occidentale	Ouest du Mississippi	Nourrissons et enfants	Eté-automne	
Encéphalite équine californienne	Est du Mississippi	Grands enfants	Eté-automne	
Entérovirus	Toutes régions	Nourrissons et enfants	Été	Gravité inversement proportionnelle à l'âge
Virus de la rage	Toutes régions	Tous	Toutes	Morsure d'animaux
Virus de la varicelle	Toutes régions	Enfants	Hiver	Rare
VIH	Toutes régions	Adultes	Toutes	Démence au cours du SIDA

une baisse du débit sanguin cérébral cortical survenant pendant la phase aiguë de la maladie.

Diagnostic

Une infection aiguë du SNC est un problème grave d'urgence. Sauver la vie d'un enfant atteint de méningite à méningocoque nécessite de débuter le traitement adapté en quelques minutes. Heureusement, la coloration de Gram d'un prélèvement de LCR donne rapidement un diagnostic de présomption. L'examen du LCR est absolument indispensable en cas de suspicion de méningite. Les anomalies du LCR au cours des infections du SNC sont décrites dans le tableau 58.3.

Selon l'aspect de la réponse inflammatoire du LCR, on peut faire la différence entre une infection bactérienne et une infection virale, et parfois évoquer l'hypothèse de certains agents spécifiques. Un grand nombre de neutrophiles est évocateur d'infection bactérienne, alors que la prédominance de lymphocytes oriente vers une infection virale. Bien que les symptomes des soldats B.W. et V.L. soient presque identiques, c'est l'analyse du LCR qui permettait de préciser la nature exacte de leur pathologie. La coloration de Gram du LCR doit être un examen de routine, car elle permet de révéler une infection bactérienne dans 50% des cas de méningites.

La mise en culture du LCR est le moyen définitif d'établir le diagnostic étiologique et permet en plus de faire le choix spécifique de l'antibiotique adapté (Tableau 15.2). Des tests plus rapides sont basés sur la détection d'un constituant microbien unique éventuellement présent dans le LCR. La plupart de ces tests sont basés sur la recherhe d'antigènes spécifiques, comme les polysaccharides des capsule fongiques ou bactériennes. Les méthodes d'avenir détecteront les gènes et non leur produits antigéniques.

Prévention et traitement

La vaccination anti-méningococcique est réservée aux sujets à risque, comme les nouvelles recrues. Régulièrement le personnel de l'armée américaine est vacciné quand il arrive dans un camp de recrutement. La vaccination contient des polysaccharides de capsule des méningocoques de type A et C, sérotypes les plus courants en cas d'épidémie. Le vaccin contre le méningocoque de type B, responsable de la majorité des méningites aux USA, n'est pas disponible. Même s'il était disponible, ce vaccin ne serait probablement pas utilisé, car la majorité des cas de méningite sont sporadiques et sont trop rares pour envisager une vaccination systématique. La chimioprophylaxie par rifampicine ou minocycline permet d'éradiquer le portage oro-pharyngé chez 90% des porteurs.

Pour traiter une méningite, l'antibiotique utilisé doit pénétrer dans le LCR sous forme active. Les β-lactamines sont utilisées pour traiter les formes habituelles de méningites bactériennes. Ces molécules hautement polarisées pénètrent peu dans le LCR par diffusion à travers la barrière hémato-encéphali-

Tableau 58.3. Composition du liquide céphalo-rachidien au cours de diverses infections du SNC

	Sujet normal	Méningite bactérienne aiguë	Méningite viral ou fongique	Encéphalite herpétique	Abcès cérébral
Leucocytes (n/µl)	0-6	>1000	100-500	10-1000	10-500
% de neutrophiles	0	>50	<10	<50	<50
Globules rouges (n/µl)	0-2	0-10	0-2	10-500	10-100
Glucose (mg/dl) [a]	40-80	<30	≤40	>30	>40
Protéines (mg/dl)	20-50	>100	50-100	>75	50-100

[a] La valeur de la glycorrachie doit être interprétée en fonction de la glycémie

que. La quantité de médicament qui atteint le LCR par cette voie est estimé à 15% de la dose initiale. Néanmoins, les β-lactamines entrent dans le LCR par fuite capillaire, augmentée en cas d'inflammation. Elles peuvent ainsi atteindre des concentrations thérapeutiques en cas de méningite. On estime que pour être efficace, les concentrations dans le LCR doivent atteindre au moins 8-10 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) mesurée au laboratoire. On n'en connaît pas bien la raison.

Les nouvelles β-lactamines comme cefotaxime et ceftriaxone, sont très puissantes et produisent des concentrations dans le LCR qui excèdent 20 fois ou plus la CMI. Quand l'inflammation diminue, la concentration de β-lactamine décroît, mais reste suffisante pour stériliser le LCR. D'autres antibiotiques comme le chloramphenicol et les tétracyclines sont lipophiles et diffusent bien à travers la barrière hémato-encéphalique. Ces antibiotiques atteignent leur concentration maximale indépendamment du degré d'inflammation méningée et sont bactéricides vis à vis de *H. influenzae* et du méningocoque. cependant, le chloramphénicol peut être responsable d'effets secondaires sévères , les concentrations sanguines doivent être surveillées (une pratique impossible dans les pays économiquement les moins favorisés). Les tétracyclines entrainent une décoloration dentaire, interdisant son utilisation chez l'enfant.

Un point important du traitement des méningites est le contrôle de l'augmentation de la pression du LCR. L'oedème cérébral peut ralentir le flux sanguin dans le cerveau et diminuer ainsi le métabolisme oxydatif du glucose. Il existe un risque léthal par compression du tronc cérébral dans le trou occipital (engagement). Les mesures thérapeutiques accessoires doivent assurer une bonne oxygénation et le maintient d'une glycémie normale. Plus récemment, les corticoïdes ont permis une diminution de la mortalité de certaines méningites bactériennes. La rapidité de la mise en place du traitement est d'une importance capitale. Les antibiotiques doivent être administrés par voie intraveineuse, précocement, et à des doses suffisantes pour pénétrer dans le LCR. Les méningites bactériennes représentent donc une urgence médicale.

MÉNINGITE VIRALE

Pendant la phase virémique, les virus peuvent coloniser le SNC pour donner ce que l'on appelle une **méningite aseptique**. Cet ancien terme signifie seulement que le LCR reste stérile sur des cultures standard. Ce terme est aussi utilisé pour dénommer d'autres agents qui ne poussent pas sur les milieux bactériologiques usuels (champignons, leptospires, *Treponema pallidum*). On distingue d'autres étiologies non infectieuses des méningites aseptiques, comme au cours de certains cancers ou des collagénoses. Dans les méningites virales, le SNC est en général touché dans son ensemble, donnant un tableau de méningo-encéphalite. Cependant les signes méningés (céphalées, raideur de la nuque) prédominent sur les signes d'encéphalite.

Les méningites bactériennes doivent être séparer des méningites virales. Ces dernières sont responsables d'une maladie moins grave, d'une réaction inflammatoire du SNC modérée ou faible, constituée essentiellement de lymphocytes. Le soldat V.L. présentait des signes cliniques et des anomalies du LCR caractéristiques d'une méningite virale (hyperlymphocytose avec glycorrachie normale voir tableau 58.3). C'est pour cette raison qu'il n'a pas reçu d'antibiotiques, il était hospitalisé pour une simple surveillance. L'amélioration en absence d'antibiotiques ou d'antifongiques est un argument supplémentaire en faveur de l'origine virale. A l'inverse, si l'état de V.L. ne s'était pas amélioré, la recherche d'une origine autre que virale aurait été nécessaire. L'origine virale d'une méningite peut être prouvée par isolation du virus dans le LCR. Cette recherche

méningées de cette région. L'herpès simplex utilise cette voie pour disséminer vers les méninges et les artères méningées, et à partir de là vers les régions corticales adjacentes. Ces données permettent d'expliquer la localisation fréquente de l'herpès simplex dans le lobe temporal et frontal.

Les troubles des fonctions supérieures sont caractéristiques des encéphalites virales (troubles de la personnalité, altération de la conscience, crises comitiales). La fièvre, les nausées et les vomissements sont aussi habituels en raison d'une augmentation de la pression intracrânienne. Ainsi Mme H. avait des signes typiques de cette maladie. Plusieurs des manifestations de l'encéphalite herpétique sont secondaires à une nécrose des neurones, principalement localisée dans les lobes temporaux et frontaux. Ce phénomène s'accompagne d'une inflammation, avec infiltration de cellules mononucléées dans les gaines périvasculaires (espaces de Virchow-Robin). L'atteinte du lobe temporal entraîne des troubles olfactifs, à type d'hallucinations olfactives (odeur de rose). Les lésions sont en général unilatérales, probablement parce que le virus remonte à partir d'un seul ganglion.

Diagnostic

Les patients sont suspects d'encéphalite herpétiques s'ils ont de la fièvre et des signes de lésion cérébrale corticale focale, surtout frontale et temporale. Certains examens sont nécessaires pour documenter l'impression clinique : recherche d'une inflammation du LCR (pleïocytose dans le LCR, c'est à dire augmentation du nombre de cellules), et d'une atteinte focale du tissus cérébral. La scintigraphie isotopique au technetium est la technique la plus sensible pour rechercher une atteinte du tissu cérébral. Technetium99 est un radioélément injecté par voie intraveineuse, qui se lie de façon covalente à l'albumine. Le passage de Tc^{99} dans les tissus indique une fuite des capillaires cérébraux. Quand les lésions de nécroses sont étendues, elles peuvent être visibles sur un scanner.

La seule façon d'affirmer le diagnostic d'encéphalite herpétique reste la biopsie cérébrale, comme cela a été pratiqué chez Mme H. Néanmoins chez un patient dont l'histoire et l'atteinte clinique sont compatibles avec une encéphalite herpétique, le traitement par acyclovir (un médicament peu toxique) et en général débuté sans autre exploration. L'intérêt de la biopsie cérébrale est démontrée par le fait que chez un quart des adultes suspects d'encéphalite, l'examen histologique de la biopsie retrouve une autre étiologie, tumorale, hémorragique ou fongique, nécessitant des traitements différents.

Sur la biopsie cérébrale, doit être pratiquée une analyse histologique conventionnelle, mais aussi une recherche d'antigènes herpétiques. Ces antigènes sont recherchés par une technique de fluorescence utilisant des antisérums monoclonaux et polyclonaux dirigés contre les glycoprotéines d'herpès simplex. La culture d'herpès simplex apporte une preuve irrévocable en faveur du diagnostic d'encéphalite, mais nécessite beaucoup de temps. Comme ce virus dissémine par contiguïté d'une cellule à l'autre, la culture est rarement possible à partir du LCR (NDT : Dans le LCR, la PCR est actuellement utilisée dans de nombreux laboratoires et s'avère une excellente méthode diagnostique).

De nombreux tableaux cliniques ressemblent à l'encéphalite herpétique, surtout chez l'adulte. On retient les encéphalites à entérovirus et à arbovirus, les atteintes cérébrales au cours des connectivites, les tumeurs, et même les méningites à cryptocoque. La biopsie cérébrale peut être ressentie comme un geste invasif et dangereux. Cependant, dans des mains entraînées, elle présente un risque relativement faible.

Traitement

Comme cela a été montré, chez les patients atteints d'encéphalite, il est essentiel de déterminer si l'origine est herpétique, car la morbidité et la mortalité de cette maladie peuvent diminuer avec le traitement. Deux agents antiviraux sont disponibles pour le traitement de ces encéphalites, l'acyclovir et l'adénine arabinosyl (chapitre 37). Dans les essais randomisés, on montre clairement que le traitement par acyclovir baisse la mortalité et les séquelles des adultes atteints d'encéphalite herpétique (dans une étude, le taux de mortalité passe de 70 à 20%). Quelque que soit le traitement, l'évolution est corrélée à la sévérité de la maladie, il doit dans tous les cas être débuté en urgence. Comme au cours des méningites, les mesures d'accompagnement ne doivent pas être négligées. Les séquelles sont dues à la destruction de la substance grise. Quand ce type de lésion touche les lobes temporaux ou frontaux, elles laissent des séquelles à type de troubles de la personnalité, alors que les lésions de la substance blanche donne plutôt des paralysies.

ENCÉPHALITE TARDIVE

L'inflammation du tissu cérébral peut apparaître après la phase d'invasion du SNC. On évoque alors une réaction auto-immune, une réplication virale continue non réprimée, ou la réactivation d'un virus latent.

Cas clinique

T. un jeune enfant de 13 mois était gardé dans la journée dans une crèche de Philadelphie. Un après mois son arrivée, (il y reste 6 heures par jours), il développait une fièvre, une toux, un catarrhe oculaire et nasal. La température augmentait jour après jour, et le troisième jour apparaissait un éruption cutanée. Au début, les lésions étaient constituées de petites macules rouges de 3-4 mm de diamètre, siégeant sur la face et le cou. En quelques heures les lésions s'étendaient sur tout le tronc, et devenaient rouge vif et palpables. Le médecin de T. portait facilement le diagnostic de rougeole. Les jours suivants, les lésions cutanées s'étendaient mais la fièvre et les symptômes respiratoires diminuaient. La santé de T. restait parfaite jusqu'à l'âge de 8 ans, ou il commençât à montrer quelques difficultés scolaires. Dans un premier temps, sa maîtresse pensait qu'il s'agissait simplement d'un épisode transitoire, mais quelques mois après, elle notait que ses capacités en maths (une matière qu'il affectait particulièrement) avaient sensiblement diminué. Les parents de T. le montraient alors à un neurologue, qui après plusieurs questions découvrait que son habilité au base-ball avait elle aussi baissée. Une ponction lombaire et un électro-encéphalogramme étaient pratiqués. Plusieurs semaines après, alors que ses troubles étaient restés inchangés, le neurologue leur apprenait que la maladie de T. était liée à la rougeole. Cette maladie était appelée panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), à terme son pronostic était fatal.

Les parents de T. étaient catastrophés et dubitatifs. Comment le médecin pouvait incriminer la rougeole? Pourquoi T. développait-il cette maladie? Est-ce qu'elle aurait pu être prévenue? Existait-il un traitement?

Physiopathologie

T. souffrait d'une complication rare du virus de la rougeole. Au moment de l'infection initiale, le virus colonise virtuellement les organes du corps entier. Dans la grande majorité des cas, la réplication et la dissémination virale est enrayée par l'immunité de l'hôte. Chez de rares porteurs d'un déficit immunitaire à médiation cellulaire (jusque là inconnu), des crises comitiales et des déficits moteurs peuvent apparaître une semaine après la rougeole. Cette complication est secondaire à l'absence de répression de la réplication virale. Dans cette forme

SNC représente parfois la première manifestation de l'infection. Ces abcès surviennent généralement après une histoire de rechute ou de récidive. Ils sont souvent associés à une perte de l'immunité à médiation cellulaire, quand l'agent causal n'est plus maîtrisé au niveau du site d'infection initial. Les abcès cérébraux peuvent aussi compliquer un traumatisme crânien, permettant la pénétration directe des micro-organismes. Certaines fractures temporales ne consolident jamais complètement, devenant ainsi une porte d'entrée permanente des bactéries de l'oreille moyenne ou de la mastoïde. Enfin une infection cérébrale ou de la moelle peut être secondaire à une intervention neurochirurgicale ou orthopédique. Les abcès cérébraux postopératoires sont en général dues à *S. aureus* ou aux bacilles Gram-négatifs.

Diagnostic

Le diagnostic d'abcès cérébral est aidé par les techniques d'imagerie. La scintigraphie cérébrale au technetium-^{99} montre une augmentation du traceur radioactif dans la paroi de l'abcès (ou les capillaires sont enflammés et poreux) et dans la zone centrale avasculaire (cavité de l'abcès). Cette zone ressemble à un «donut» sur les images (Fig 58.5). Le scanner cérébral peut aussi montrer les mêmes images, une cavité centrale avasculaire, avec autour un anneau hypervascularisé (hyperhémique). La ponction lombaire ne doit pas être faite chez un patient suspect d'abcès cérébral, en raison de l'hypertension intracrânienne, il existe un risque d' engagement cérébral au cours de la décompression lombaire.

La ponction-aspiration de la cavité abcédée permet l'analyse cytologique du prélèvement, et la réalisation d'une coloration de Gram et une culture. Une bactérie qui ne pousserait pas serait suspecte d'être anaérobie sensible à l'oxygène.

Traitement

Comme tout abcès, les abcès cérébraux doivent si possible être drainés. En plus la ponction du contenu permet en général de faire baisser la pression intracrânienne et améliore ainsi l'état du malade. Quand on est déjà au stade de destruction tissulaire, les lésions focales ne peuvent pas s'améliorer, mais les antibiotiques permettent de limiter l'extension des lésions.

Le traitement antibiotique n'est pas toujours efficace au cours des abcès cérébraux. L'inflammation des feuillets méningés est souvent trop mince pour faciliter la pénétration dans le LCR. En plus l'effet des antibiotiques est modeste dans les abcès. Idéalement, l'antibiotique est choisi en fonction de la sensibilité du germe retrouvé après ponction, mais ce geste n'est pas toujours pratiqué. habituellement, une β-lactamine et un antibiotique efficace contre les anaérobies, sont associés.

CONCLUSIONS

Les mécanismes anatomiques et physiologiques de défense du SNC en limitent l'accès par les micro-organismes. Mais à l'inverse, si un agent infectieux réussit à pénétrer dans les tissus de ce système, les mêmes mécanismes ont tendance à amplifier les symptômes de la maladie.

La majorité des infections du SNC sont dues à un nombre limité de micro-organismes. Chaque organisme entraîne une manifestation assez spécifique; les encéphalites sont presque exclusivement d'origine virale, les méningites aiguës

sont d'origine bactérienne et les méningites chroniques sont secondaires à une infection par le bacille tuberculeux ou par un cryptocoque. A l'inverse, les agents des abcès cérébraux sont plus variés, proviennent de la flore normale de la cavité buccale ou de l'oropharynx.

Les infections sont souvent sévères et menacent le pronostic vital. Un certain nombre de mesures immédiates doivent être prises, reposant sur l'impression clinique initiale, et quand ils sont disponibles par des examens complémentaires rapides. L'examen le plus important reste la ponction lombaire permettant une analyse du LCR, à la recherche de micro-organismes, de leucocytes, et un dosage de la glycorrachie et de la protéinorrachie. Heureusement on dispose de traitements efficaces même dans certaines circonstances menaçantes comme l'encéphalite herpétique.

LECTURES CONSEILLÉES

Notkins AL, Oldstone MBA, eds. Concepts in viral pathogenesis. New York: Springer Verlag, 1984.

Rosenblum ML, Hoff JT, Norman D, Edwards MS, Berg BO. Nonoperative treatment of brain abscesses in selected high-risk patients. J Neurosurg 1980;52:217-225.

Sequiera LW, Carrasco LH, Curry A, et al. Detection of herpes-simplex virus genome in brain tissue. Lancet 1979;2:609-612.

Weiner LP, Fleming JO. Viral infections of the nervous system. J Neurosurg 1984;61:207-244.

Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. (The NIAID Collaborative Antiviral Study Group). Vidabirine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986;314:144-149.

Appareil urinaire 59

Michael Barza

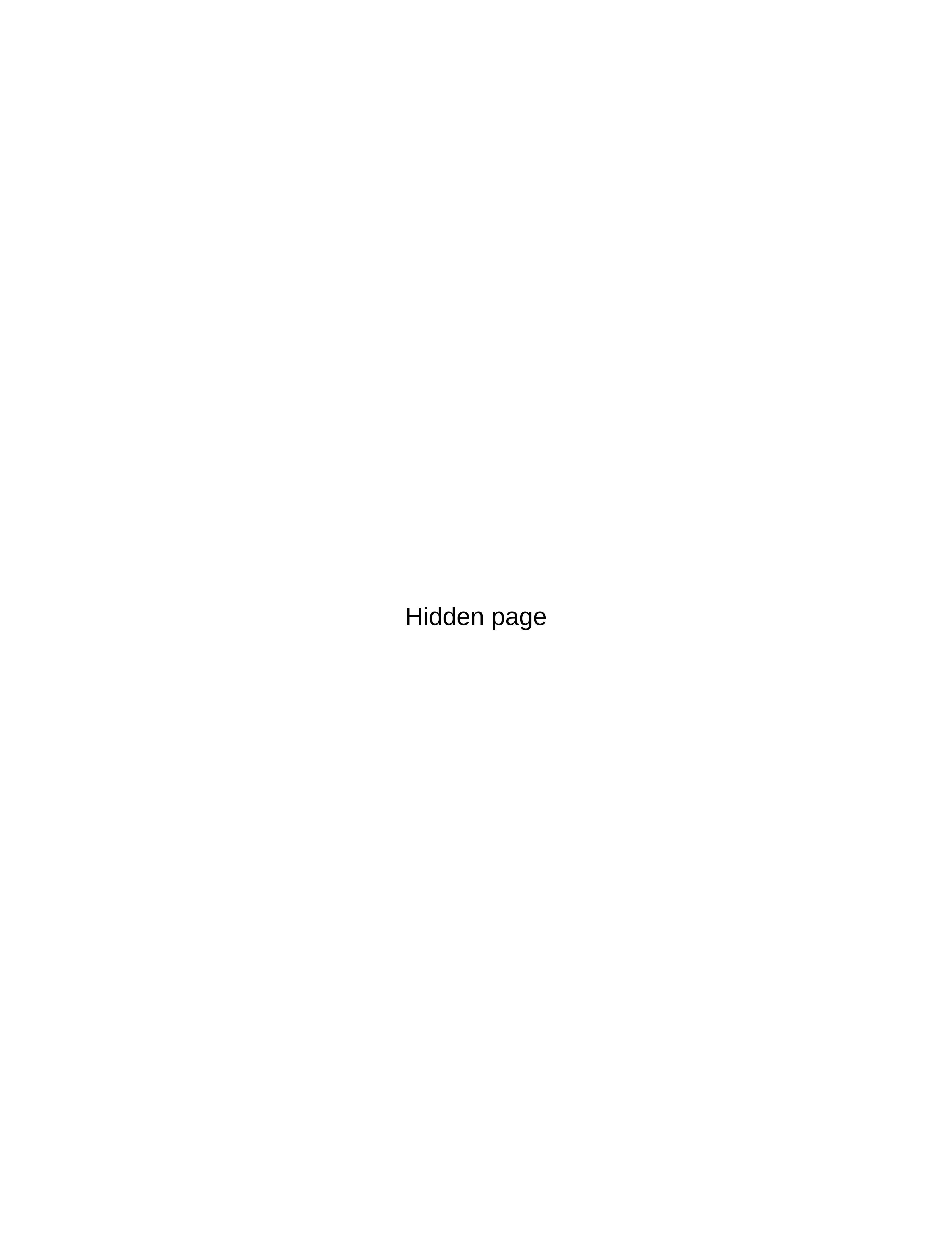
De la portion distale de l'urèthre aux cavités calicielles rénales, l'appareil urinaire est, comme la peau, tapissé d'un épithélium continu. Cette surface épithéliale représente par conséquent un chemin continu pour l'entrée des micro-organismes à partir de l'extérieur. La plupart des infections des voies urinaires (IVU) résultent d'une progression par voie ascendante, après une colonisation de la région péri-uréthrale par des bactéries de la flore fécale (spécialement *Escherichia coli*). Les infections hématogènes de l'appareil rénal sont plus rares. La principale défense contre les IVU est représentée par le flux des urines et la desquamation des cellules épithéliales auxquelles les bactéries s'attachent. Le rôle des défenses immunitaires (humorale ou cellulaire) est peu important.

En raison de cette facilité d'accès aux voies urinaires par les bactéries, il n'est pas surprenant de noter que les **IVU** représentent les secondes infections après les infections pulmonaires. Parmi les maladies infectieuses de l'adulte, elles arrivent en tête des préoccupation des médecins. La majorité des patients sont de sexe féminin, certainement en raison de la longueur de l'urèthre plus courte que chez l'homme. L'effet antibactérien des sécrétions prostatiques permet d'offrir chez l'homme une protection supplémentaire. La **bactériurie** (présence de bactéries dans les urines), symptomatique ou non, est plus fréquente chez la femme à tout âge (Fig 59.1). Près de 20% des femmes ont eu un épisode d'infection des voies urinaires à l'âge de 30 ans. Aux États-Unis, on estime à trois millions par an, les consultations pour ce motif. Les **IVU récidivantes** touchent une femme sur dix.

Toutes les régions des voies urinaires peuvent être touchées, mais les infections les plus fréquentes sont celles de la vessie (**cystite**) et du rein (**pyélonéphrite**). L'infection de l'urèthre isolée (urétrite) est discutée dans les maladies sexuellement transmissibles (voire chapitre 65). Les infections de la prostate (**prostatite**) sont en général considérée à part, bien qu'une infection chronique de la prostate puisse entraîner une IVU récidivante. L'**abcès du rein** peut être secondaire à une infection ascendante des voies urinaires, ou à une bactériémie. La pyélonéphrite peut résulter d'une bactériémie sans autre atteinte des voies urinaires. Comme au cours des autres maladies infectieuses, le médecin suspecte une IVU devant des signes et des symptômes caractéristiques et confirme le diagnostic par la culture des urines.

CAS DE PYÉLONÉPHRITE CHEZ LE NOURRISSON

D. un nourrisson de 3 mois présentait un ralentissement de sa courbe de poids. A l'examen, la seule anomalie clinique et biologique était l'existence de E. coli *à la concentration de $3x10^5$ par ml d'urine. D. était traité par ampicilline par voie intraveineuse pendant une semaine et commençait à prendre du poids plus rapidement. Six semaines après, on notait un nouvel infléchissement de la courbe de poids, et une bactériurie à* E. coli. *Les deux mois suivants, le laboratoire retrouvait le même germe à deux reprises. Les examens radiolographiques montraient l'existence d'un*


Hidden page

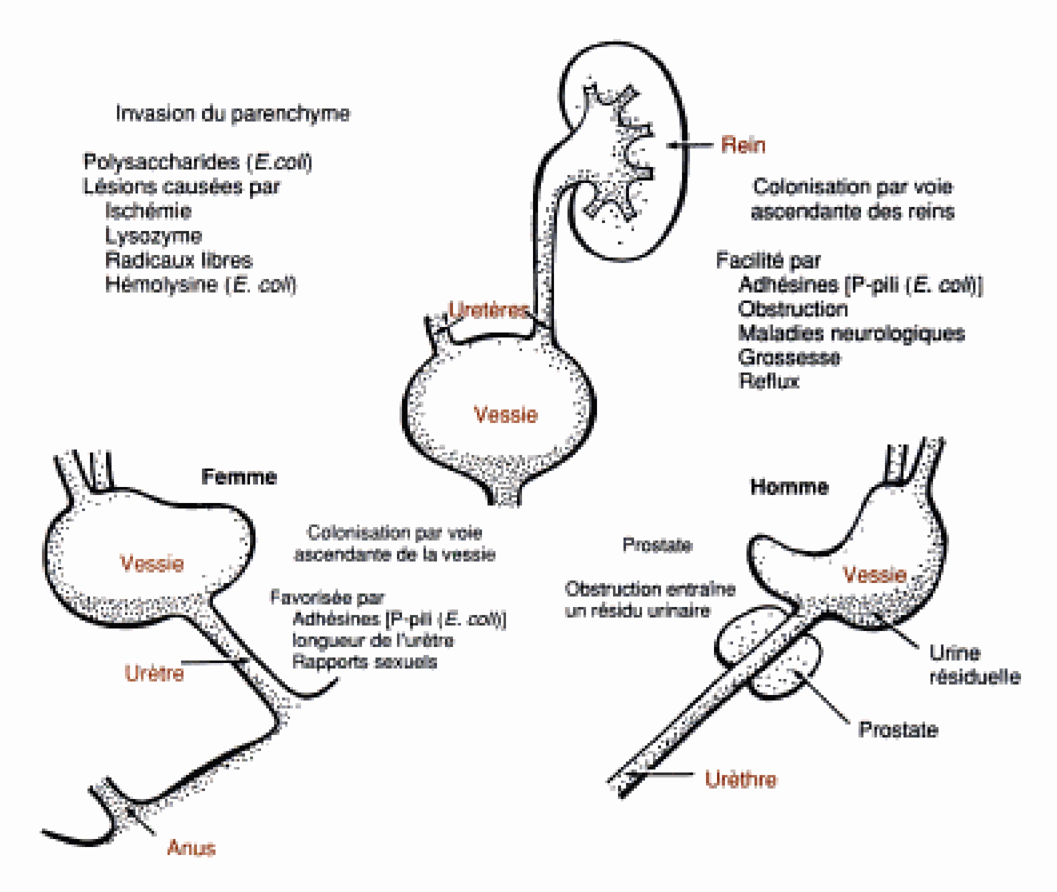


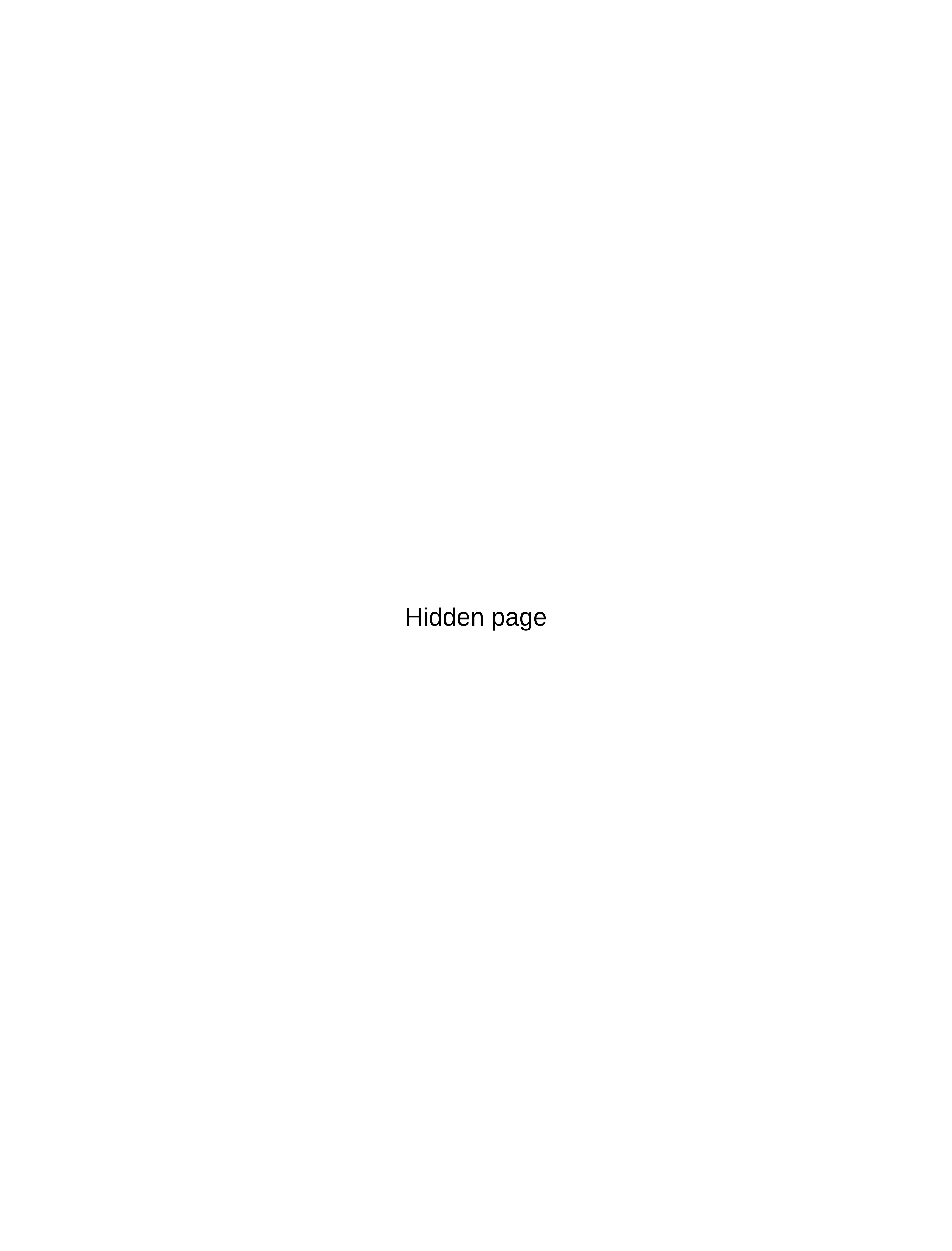
Figure 59.2. Pathogénie des infections des voies urinaires.

Tableau 59.1. Agents responsables d'infections des voies urinaires.

Infections non compliquées	%	Infections compliquées ou nosocomiales	%
Escherichia coli	80		
Proteus mirabilis	20	*Escherichia coli*	80%
		Klebsiella	
Autres enterobactéries	20	Autres entérobactéries	
Staphylococcus saprophyticus		*Pseudomonas aeruginosa*	
Streptocoques (enterocoques et streptocoque du groupe B)		*Serratia*	
Chlamydiae			

est la capacité d'adhésion aux cellules épithéliales, permettant d'expliquer la prédominance de certaines espèces.

On a montré au cours d'études prospectives, comme dans le cas de Mlle C., que chez la femme atteinte d'IVU récidivantes, un nombre important de bactéries fécales colonise l'épithélium vaginal et la région du méat urétral. Quand le nombre de bactéries devient suffisamment grand, ces organismes peuvent pénétrer dans l'orifice urétral puis la vessie et dépassent alors les défenses de l'hôte. Néanmoins le grand nombre de bactéries n'est pas le seul facteur déterminant une IVU; des facteurs mécaniques ou d'autres facteurs doivent contribuer aux infections. Parmi les facteurs responsables des IVU, on doit considérer les facteurs liés à l'hôte et les facteurs liés aux bactéries.


Hidden page

LES LÉSIONS

En général, les bactéries n'envahissent pas la muqueuse des voies urinaires basses. Les symptômes de cystite ou d'urétrite sont plutôt dus à des phénomènes d'irritation locale. A l'inverse, les bactéries qui atteignent le parenchyme rénal sont responsables de symptômes définissant la pyélonéphrite, associant fièvre, frissons, hyperleucocytose, et douleurs du flanc. La pyélonéphrite est souvent accompagnée d'une bactériémie, mais celle-ci n'est pas à elle seule responsable des signes cliniques. On a évoqué une diminution de la fonction des neutrophiles secondaire à l'hyperosmolarité dans les cavités rénales, comme facteur favorisant l'infection du parenchyme rénal, mais cela reste très discuté. Les anticorps produits au cours de l'infection jouent un rôle probablement mineur.

Certaines colonies de *E. coli* qui possèdent une capsule polysaccharidique sont particulièrement invasives, peut-être en inhibant la phagocytose. Pour des raison encore obscures, l'hémolysine produite par certaines colonies de *E. coli* contribue aux lésions rénales; les endotoxines produites par les bactéries Gram-négatif contribuent aussi au processus inflammatoire et aux lésions rénales (voire Chapitre 62). Il existe une relation certaine entre la présence de *Proteus* et la formation de lithiase. La présence de calculs est très dangereuse pour les voies urinaires car elle entraîne un obstacle à l'évacuation. Un obstacle infecté peu rapidement entraîner une infection sévère menaçant le pronostic vital et détruisant rapidement le rein.

BACTÉRIURIE ET NUMÉRATION DES COLONIES-UN PROBLÈME DIAGNOSTIC

Comme cela est mentionné plus loin dans ce chapitre, le diagnostic d'infection urinaire dépend de la culture des urines, mais l'interprétation de cette culture est parfois difficile, les urines émises contiennent généralement des bactéries contaminantes provenant du méat urinaire. Les précautions de nettoyage des organes génitaux, associé à un prélèvement en milieu de miction, diminuent le degré de contamination sans prévenir complètement ce problème. Les urines collectées par cathétérisme sus-pubien ou au moyen d'une sonde urinaire contiennent mois de contaminants que l'urine émise par une miction normale (Tableau 59.2), mais cette méthode de recueil ne doit pas être utilisée en pratique. Certaines espèces bactériennes de la flore cutanée, comprenant des staphylocoques coagulase-négatif et des corynebactéries, contaminent plus souvent les urines que les bacilles Gram-négatif d'origine intestinale, mais cet argument de fréquence ne permet pas de différentier une bactériurie d'une contamination. La solution consiste à répéter les examens d'urine, mais le surcoût et le temps doivent être pris en compte.

Tableau 59.2 Définition d'une «bactériurie significative» pour des groupes de sujets sélectionnés.

Population	«Bactériurie significative»
Asymptomatique	$\geq 10^5$ colonies/ml bactériurie
Pyélonéphrite aiguë	$\geq 10^5$ colonies/ml
Femme avec dysurie aiguë	$\geq 10^2$ colonies/ml chez la femme avec une pyurie (principalement Gram négatifs, mêmes critères non applicables aux staphylocoques)
Patients avec sonde à demeure	$\geq 10^2$ colonies/ml urines recueillies sur sonde ou cathéter

En pratique, on différentie contamination et **bactériurie** en fonction du nombre de colonies bactériennes présentes dans les urines. Cette approche repose sur l'observation suivante: au cours d'une vraie bactériurie, il existe plus de micro-organismes dans les urines qu'au cours d'une contamination. Ces indications s'appliquent surtout aux infections à germes Gram-négatifs. Chez un patient asymptomatique, un nombre de bactéries supérieur ou égal à 10^5 colonies par ml doit être considéré comme une infection urinaire (Fig 59.3, tableau 59.2). Chez les patients souffrant de **symptômes de cystite**, 10^2 colonies par ml est considéré comme significatif. Chez le patient asymptomatique, un faible nombre de bactéries est plus souvent une contamination qu'une bactériurie.

Les raisons pour lesquelles certains patients atteints de cystite ont un nombre peu important de bactéries et d'autres un nombre élevé ne sont pas connues. Un même patient peu avoir une bactériurie importante à un moment et très faible à un autre, comme l'était le cas de Mme C. décrit plus haut. Les urines doivent être mises en culture le plus rapidement possible, pour éviter la multiplication in vitro des germes, qui donnerait des concentrations anormalement élevées.

Comme il est montré dans la figure 59.1 et dans la table 59.2, une bactériurie asymptomatique n'est pas fréquente à la naissance dans les deux sexes. L'incidence de toutes les infections des voies urinaires commence à augmenter chez les jeunes femmes jusqu'à ce qu'elles atteignent la période d'activité sexuelle. A l'inverse, la fréquence est faible chez l'homme jusqu'à l'âge de l'hypertrophie prostatique (fig 59.1 et tableau 59.2).

PRINCIPALES INFECTIONS DES VOIES URINAIRES

La plupart des sujets atteints d'infections urinaires consultent devant l'apparition de symptômes. Chez le jeune enfant, comme l'enfant D., les symptômes n'évoquent pas une pathologie de l'appareil urinaire. Chez l'adulte, on distingue les infections du bas appareil (**cystites**) et du haut appareil (**pyélonéphrites**).

Cystites

Les patients atteints de cystite comme Mlle C. se plaignent de dysurie (miction douloureuse), d'impériosité (besoin d'uriner sans délai), et d'une

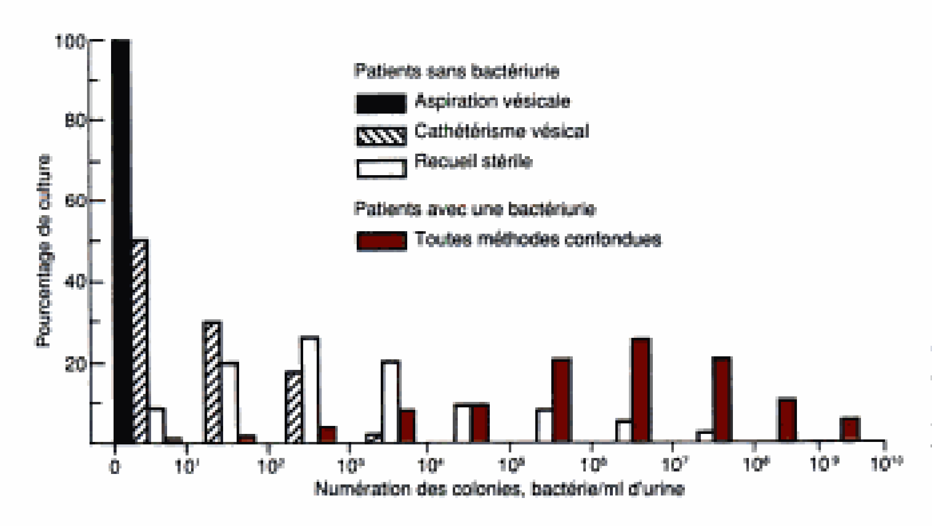


Figure 59.3 Numération des colonies chez la femme avec ou sans bactériurie. Les résultats sont identiques chez l'homme sauf que le nombre de colonies des patients sans bactériurie est plus bas si on utilise une technique stérile de recueil des urines.

dant 30-50% des femmes atteintes de cystite ont des bactéries dans les voies urinaires supérieures même si elles n'ont pas de symptômes d'atteinte rénale. Elles peuvent présenter des symptômes modérés de pyélonéphrite infra clinique. Les examens radiologiques peuvent parfois étayer le diagnostic d'infection des voies urinaires hautes mais sont coûteux et de sensibilité médiocre, et comportent des risques.

La méthode la plus précise pour déterminer le siège de l'infection consiste à cathétériser les uretères et prélever directement un échantillon urinaire. Pour éviter cette technique coûteuse et non dénuée de risques, un test a été développé, basé sur la détection d'anticorps spécifiques sécrétés par les reins infectés, qui enrobent les bactéries dans les urines. Ces anticorps sont détectés sur les urines, au moyen d'anticorps anti-γ-globuline humains fluorescents. Malheureusement, jusqu'à maintenant, au cours des pyélonéphrites il existe au moins 40% de faux négatifs et 15% de faux positifs. Les hommes atteints de prostatite bactérienne par exemple, ont souvent une réaction positive, car il s'agit d'une infection tissulaire.

En pratique, la différence entre infection haute et basse est souvent empirique, basée sur la réponse aux antibiotiques. En absence d'argument clinique ou de facteur prédisposant à une atteinte rénale, le médecin va souvent traiter le malade comme une cystite seule. Une rechute de l'infection sera alors le premier argument pour une atteinte rénale et nécessitera un traitement plus important.

Infection récidivantes: rechute ou réinfection

Un problème auquel on est fréquemment confronté chez les patients atteints d'infections des voies urinaires est la tendance à la récidive, le cas de Mme C. illustre cette situation. Ces récidives peuvent traduire soit une **rechute** de l'infection, la recrudescence de l'infection initiale, soit une **réinfection**, la survenue d'une nouvelle infection. Une rechute est due à la même souche bactérienne que l'infection initiale, et survient en général rapidement après l'arrêt du traitement. L'agent causal a persisté dans les voies urinaires ou à proximité, souvent en raison d'une anomalie anatomique, un obstacle ou un calcul. A l'inverse, une réinfection peut être causée par la même souche qu'initialement ou par une espèce différente, et peut survenir à n'importe quel moment après l'arrêt du traitement. La réinfection ne fait pas suspecter une anomalie anatomique. Mme C. souffrait de réinfections, les agents responsables étaient différents à chaque épisode.

Infection compliquée et infection nosocomiale

Les infections des voies urinaires survenant chez les patients indemnes d'anomalie du tractus urinaire sont appelées **infections non compliquées**. Les infections survenant chez des patient souffrant d'anomalies anatomiques, de calcul, ou porteur de sonde urinaire sont appelées **infections compliquées**. Ces dernières ont tendance à se répéter tant que le facteur prédisposant est présent. Dans le cas le Mr P., la résection de la prostate et le retrait de la sonde urinaire ont permis une guérison. Les infections urinaires nosocomiales, c'est à dire contractées au cours d'une hospitalisation sont fréquemment la conséquence de manoeuvres instrumentales, principalement le sondage des voies urinaires. L'action sélective des antibiotiques habituellement utilisés chez les patients hospitalisés favorise les infections par des espèces bactériennes qui deviennent relativement résistantes aux antibiotiques.

Traitement et prévention

Les principes du traitement et de la prévention des IVU découlent de la pathogénie de ces infections (tableau 59.3). Le choix du traitement antibactérien doit intégrer les éléments suivants:

1. Est-ce que l'agent infectieux est sensible au traitement?
2. Est-ce qu'une concentration efficace d'antibiotique sera obtenue au site de l'infection?
3. Quel sera l'effet du traitement sur les éventuelles récidives?

Il n'est généralement pas nécessaire de procéder à des **examens urinaires de contrôle** chez les patients pour lesquels le traitement est rapidement efficace, sauf s'ils appartiennent à un groupe à risque pour lequel une bactériurie simple doit être traitée (voire ci-dessous).

Bactériurie asymptomatique

Les épisodes de bactériuries sont fréquents, surtout chez le sujet âgé. On pensait autrefois qu'une bactériurie asymptomatique pouvait contribuer au développement d'une néphropathie chronique, à une insuffisance rénale, à une hypertension, et même à un décès prématuré. Bien que cela soit très controversé, on pense maintenant qu'une bactériurie asymptomatique n'a pas de conséquence et ne doit donc pas être traitée dans la plupart des cas. Chez le patient âgé ou chez les sujets en mauvais état général, les infections urinaires sont fréquentes, difficiles à éradiquer et les récidives habituelles.

Tableau 59.3 Principes du traitement des infections des voies urinaires

Type d'infection	Traitement	Rationnel
Cystite	Simple dose ou traitement court (3 jours)	Efficace en cas de cystite bactérienne; sans effet sur une pyélonéphrite débutante, une cystite à *Chlamydiae* ou une infection à germe résistant, qui sera détecté sur les résultats de la culture ou devant une rechute
Syndrome d'urétrite aiguë avec pyurie	Simple dose, si pas de réponse, 10 jours de doxycycline ou TMP-SMX	Coliformes ou staphylocoques répondent à de nombreuses molécules, *Chlamydiae* (20% des cas) répond à la doxycycline et souvent au TMP-SMX; les patients sans pyurie ne répondent pas au traitement antibiotique
Pyélonéphrite	Au moins deux semaines (certains disent 2-4 semaines) à pleine dose IV ou orale; on utilise plutôt une molécule bactéricide	Peu de données permettent de justifier la supériorité d'un traitement bactéricide ou bactériostatique. Les traitements courts s'accompagnent plus souvent de rechutes (10-50% de rechutes après 7-10 jours de traitement)
Bactériurie asymptomatique	Principalement indiqué au cours de la grossesse, l'enfant, chez les patients qui subissent des manoeuvres instrumentales sur les voies urinaires.	Chez les femmes enceintes, 25 à 40% des bactériuries asymptomatiques vont évoluer vers une pyélonéphrite en absence de traitement
Infection récidivante Multiples réinfections	Les accès uniques répondent en général bien aux traitements de courte durée.	Plusieurs protocoles de prophylaxie sont proposés: traitement continus ou séquentiels
Rechute	Traitement prolongé (4-8 semaines)	Cette situation doit faire évoquer une atteinte parenchymateuse ou une malformation, nécessitant des explorations complémentaires comme une urographie intraveineuse

On distingue trois groupes de sujets pour lesquels une bactériurie asymptomatique doit être traitée. Le premier groupe comprend les **femmes enceintes**, car sans traitement 25-40% vont développer une pyélonéphrite, avec des conséquences possibles pour la grossesse. **Les enfants en âge préscolaire** constituent le deuxième groupe, car le reflux vésico-urétéral peut entraîner une infection ascendante avec un risque de fibrose rénale. Le troisième groupe comprend les patients porteurs d'**anomalies des voies urinaires** et ceux qui ont subit une **instrumentation** sur les voies urinaires, car le risque est le développement d'une infection haute. Les épisodes répétés de bactériuries aymptomatiques sont fréquentes chez les femmes diabétiques, comme chez la femme non diabétique pour des raisons inconnues. On ne sait pas si il faut traiter ces patientes.

CYSTITES

C'est le type d'infection des voies urinaires auquel le médecin est le plus souvent confronté. La plupart des cas sont secondaires à des agents bactériens sensibles aux antibiotiques. Une dose forte unique d'antibiotique suffit à éradiquer la majorité des infections non compliquées, peut-être en raison d'une concentration élevée dans les urines et l'absence d'envahissement tissulaire par la bactérie. Des taux de guérison légèrement plus élevés sont obtenus si le traitement est donné pendant 3 jours. Il n'est pas important que le traitement antibiotique soit bactéricide ou bactériostatique. Les traitements de courte durée ont l'avantage du moindre coût, d'effets secondaires moins fréquents, et d'un moindre risque de sélectionner des souches résistantes. (Cette méthode n'est pas toujours suivie. Mme C. a été traitée pendant plusieurs semaines).

Le traitement de choix est le trimethoprime-sulfamethoxazole (Bactrim), actif sur les Gram-négatif; le coût est modeste et il est généralement bien toléré. L'Ampicilline (ou amoxicilline) est moins efficace pour des raisons obscures. Au cours des infections à germes résistants, on peut utiliser une quinolone, l'association amoxicilline et inhibiteur des β-lactamase, l'acide clavulinique (Augmentin) ou une céphalosporine orale. Si l'on suspecte une infection à *Chlamydiae*, la doxycycline ou une autre tetracycline doit être proposée. Près de 80-90% des infections urinaires non compliquées peuvent être traitées par un traitement de 3 jours. Au cours d'une cystite, en cas d'échec de ce traitement, il faut suspecter une pyélonéphrite occulte (infraclinique), une prostatite, le traitement est alors prolongé.

Pyélonéphrite, prostatite, abcès rénal

Ces patients doivent être traités pendant une période plus longue qu'une simple cystite, deux semaines ou plus. Un traitement plus long qu'au cours d'une cystite à un sens car ces infections touchent des tissus plus profonds dans lesquels il est plus difficile d'éradiquer la bactérie. Pour une pyélonéphrite non compliquée, deux semaines de traitement sont aussi efficaces que six semaines. Au cours des pyélonéphrites, les médecins préfèrent utiliser des traitements bactéricides plutôt que bactériostatiques, mais cette préférence ne repose pas sur des études contrôlées. Les pyélonéphrites sont en général traitées à l'hôpital par voie intraveineuse. On débute par une antibiothérapie empirique efficace contre les bacilles Gram-négatifs (β-lactamine à large spectre, aminoside ou quinolone). Quand l'antibiogramme est disponible, l'antibiotique doit être modifié en choisissant un spectre plus étroit, un traitement moins cher et moins toxique comme trimethoprime-sulfamethoxazole. Quand le patient s'améliore, la voie orale doit prendre le relais. En cas de prostatite, un traitement prolongé doit utiliser une

molécule à pénétration prostatique, trimethoprime-sulfamethoxazole, doxycycline ou une quinolone. La plupart des abcès rénaux peuvent être traités médicalement, mais un drainage chirurgical peut être nécessaire. Les abcès périnéphrétiques requièrent en général un drainage chirurgical.

Infections nosocomiales

Les infections des voies urinaires contractées au cours d'une hospitalisation sont en général résistantes aux antibiotiques par voie orale et nécessitent un traitement par β-lactamine à large spectre ou aminoside. Le traitement antibiotique préventif au cours des manoeuvres instrumentales n'est pas recommandé, il ne fait que décaler de quelques jours l'infection et risque de sélectionner un germe résistant. On débute un traitement seulement en cas d'apparition de fièvre. Chez ce type de patient, le traitement permet de contrôler l'infection, mais sans l'éradiquer. L'éradication passe par le retrait du corps étranger (la sonde urinaire).

INFECTIONS RÉCIDIVANTES

Le plus grand défi du traitement des infections urinaires n'est pas la prise en charge de l'infection initiale mais le problème des récidives. On a montré l'importance de faire la distinction entre rechute et réinfection, car ces deux types de récidives doivent être traitées différemment.

Chez les patients qui font fréquemment des réinfections, le but principal doit être d'interrompre le cycle de colonisation du méat urétral et l'infection de la vessie. Les bons succès sont obtenus avec les traitement comme trimethoprime-sulfamethoxazole, ou certaines quinolones qui atteignent des concentrations importantes dans les voies urinaires mais aussi dans les sécrétions vaginales. Le recherche d'une malformation anatomique par radiographie ou échographie n'est pas nécessaire car la chance de retrouver cette anomalie est très faible. Cette recherche n'a d'indication que chez le jeune enfant ou chez les sujets dont les récidives sont particulièrement fréquentes.

Les rechutes traduisent à l'inverse une anomalie structurale (calcul, obstruction, trouble de la fonction vésicale), ou une atteinte des tissus profonds (pyélonéphrite, abcès rénal, prostatite) et nécessite non seulement un traitement antibiotique prolongé mais des explorations urologiques (urographie intraveineuse).

CONCLUSION

Les voies urinaires sont ouvertes sur l'extérieur, et sont donc logiquement souvent colonisées par les germes de la flore fécale. Les organismes responsables d'infections sont ceux qui sont capables d'adhérer sur les cellules épithéliales, sans être chassé par le flux urinaire.

Les mécanismes de défense de ce système sont différents des mécanismes habituellement mis en place dans l'organisme. Dans les voies urinaires, les leucocytes et la production d'anticorps n'occupent pas la place centrale. Les défenses sont assurées par des facteurs mécaniques, principalement le flux urinaire normal. En conséquence, une atteinte de ce système de défense, une obstruction, aboutit à une infection. Une donnée importante de ces infections, est la tendance à la rechute jusqu'à ce que le facteur prédisposant soit corrigé. Une approche thérapeutique et préventive optimale doit tenir compte de l'ensemble de ces facteurs.

Peau et tissus mous 60

Gerald Medoff

Les petites lésions périunguéales, les plaies infectées et les pieds d'athlètes sont si fréquents qu'on y prête peu attention. Ces lésions modérées et en général sans conséquences, représentent un des aspects des infections de la peau. A l'autre extrême, certaines infections sont moins fréquentes mais potentiellement graves, comme les infections herpétiques, les candidoses ou les cellulites bactériennes. Les infections de la peau peuvent être secondaires à des agents viraux, fongiques ou bactériens. De plus, de multiples pathologies d'autres organes peuvent donner des manifestations cutanées. Certaines lésions cutanées peuvent représenter le signe révélateur d'une infection systémique virale (variole, rougeole, varicelle), fongique (cryptococcose blastomycose) ou bactérienne (syphilis, tuberculose, scarlatine, méningococcémie).

Les infections primitives de la peau et les maladies systémiques avec atteinte cutanée sont discutée dans ce livre en fonction des agents spécifiques (pour les principaux voire chapitre 11, staphylocoques; chapitre 12, streptocoques; chapitre 19, pseudomonas; chapitre 39, verrues; chapitre 33, rougeole; et chapitre 48 champignons). Ce chapitre se limitera aux infections bactériennes de la peau en insistant sur celles qui reposent sur des constatations physiopathogéniques. Ces infections des «tissus mous» comprennent l'atteinte de la peau, de la graisse sous-cutanée et des facias superficiels, qui sont aussi inclus dans la discussion.

Une bonne compréhension de la pathogénie des infections de la peau et des tissus mous, nécessite une connaissance de l'anatomie et de la physiologie de cette partie du corps. La peau est divisée en trois couches distinctes, l'épiderme, le derme et la couche graisseuse. **L'épiderme** est une fine couche, qui s'autorenouvelle et recouvre le corps. Cette couche représente l'équivalent de l'épaisseur de deux feuilles de ce livre (0,1mm) et est dépourvue de vaisseaux et de nerfs. Les cellules basales de l'épiderme, les **kératinocytes** se divisent, se différencient et éventuellement desquament. Au fur et à mesure qu'elles s'éloignent de la membrane basale, les cellules deviennent plus stratifiées, et produisent une couche de cellules mortes, la **couche cornée**. La couche épidermique la plus externe est constituée de cellules mortes riches en protéines dures et fibreuses, la kératine, collées entre elles par une substance intercellulaire lipidique. La couche cornée est la principale barrière contre les agents chimiques ou microbiologiques de l'extérieur. D'autres cellules de l'épiderme ont un rôle moins important dans le rôle de défense, les **cellules de Langerhans**, et les cellules pigmentées, les **mélanocytes**. Les cellules de Langerhans sont des macrophages fixés dans les tissus, qui servent d'avant-poste du système immunitaire, et attaquent les antigènes ayant rompu la couche cornée.

Les **annexes** comprennent les cheveux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares, originaires de la couche basale de l'épiderme. Ces structures s'invaginent dans le derme et sortent à la surface à travers l'épiderme. Les bactéries peuvent contourner la couche cornée en traversant ces structures.

Le **derme** a une épaisseur de plusieurs millimètres, et est séparé de l'épiderme par la membrane basale. Les protéines fibreuses, **le collagène** et l'**élastine** sont enchâssées dans une matrice glycoprotéique et constituent la charpente solide du derme. Dans le derme circule un riche plexus de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Une interruption du flux sanguin du derme est un facteur qui prédispose aux infections et diminuant l'afflux des défenses humorales et cellulaires dirigés contre l'envahisseur et en compromettant la nutrition de la barrière épidermique.

La **graisse sous cutanée**, la troisième couche de la peau contient principalement des cellules lipidiques qui non seulement jouent un rôle esthétique, mais sont surtout utiles pour isoler du froid, absorber les chocs et stocker les réserves caloriques. Sous cette couche se trouve le fascia superficiel qui sépare la peau des muscles. Chacune de ces couches de tissus mou peut être le siège d'un processus infectieux.

RENCONTRE

La peau n'est stérile qu'à la naissance. Elle est alors colonisée par une flore comprenant des bactéries aérobies et anaérobies, comprises entre 10^2 et 10^4 colonies/cm^2 de surface. De nombreux facteurs perturbent la distribution, la composition et la densité de cette flore; ces données sont mal connues. Ces facteurs comprennent le climat, variable selon les régions du monde, mais aussi les micro climats présents à la surface du corps. «L'ambiance tropicale» de l'aisselle ou du nez est fondamentalement différente du «désert» du dos.

Deux propriétés de la peau la rendent peu propice à la prolifération bactérienne, l'**exfoliation** et la **sécheresse**. La desquamation constante de la couche cornée détache la plupart des bactéries adhérentes à sa surface. L'importance de la sécheresse est visible quand des vêtements occlusifs sont portés; en 2 ou 3 jours, le nombre de bactéries passe de 10^2 à 10^7 colonies/cm^2. Logiquement, le nombre de bactéries est plus important dans les régions humides que dans les régions sèches. D'autres facteurs contribuent à limiter la prolifération bactérienne, le pH bas, la température basse, et la composition chimique. Le pH de la peau se situe autour de 5,5, résultat de l'hydrolyse des lipides du sébum par les bactéries elles-mêmes. La croissance de certaines bactéries est gênée par la température cutanée, qui se trouve en moyenne à 33°C. Certaines parties de la peau sont plus salées, en raison de l'évaporation de la sueur qui permet la sélection des bactéries résistantes au sel comme *Staphylococcus epidermidis*. D'autres organismes voient leur croissance inhibée par les lipides présents à la surface de la peau.

La flore bactérienne de la peau, comme celle des membranes muqueuses, aide aussi l'individu à se protéger de l'invasion par les agents pathogènes, et les infections cutanées sont facilitées quand cette flore est anéantie. Les mécanismes impliqués ne sont pas connus, mais doivent faire appel à la saturation de sites de liaison, à une compétition nutritive et à la production de facteurs chimiques bactéricides.

Les agents de cette flore ne sont pas virulents et rarement en cause dans des infections significatives. On distingue les bactéries permanentes, capables de se multiplier sur la peau et présentes en permanence, et les bactéries temporaires, qui survivent sur la peau à certains moments, mais n'y résident pas en permanence. Les membres de cette flore temporaire se déposent sur la peau soit à partir des muqueuses soit à partir de l'environnement extérieur. Il est certain que ces bactéries doivent posséder des adhésines pour adhérer à la peau avant de la coloniser.

Les zones de peau sèche et exposées, sont normalement colonisées par des bactéries Gram-positif (comprenant *S. epidermidis*, le microcoque, des cocci

- Les organismes en causes sont indiqués dans le tableau 60.2. La cellulite est illustrée dans l'observation suivante.

CELLULITE STREPTOCOCCIQUE

Observation

*Un homme de 27 ans, technicien médical consultait pour une infection apparue autour d'un ongle (appelée panaris). La lésion était incisée et drainée et une culture du pus montrait la présence de colonies de streptocoques β-hémolytiques du groupe A (*S. pyogenes*). Le patient ne reçut pas de traitement antibiotique car le médecin pensait que le drainage était suffisant. Cinq jours plus tard, il se plaignait d'une fièvre et de violentes douleurs de l'avant-bras, qui était devenu gonflé et rouge (érythémateux). Sa température était à 40.2 °C, son visage paraissait rouge et brûlant. Une tache rouge s'étendait du bras vers l'épaule. On retrouvait une adénopathie axillaire tendue et douloureuse. Il était hospitalisé avec le diagnostic de cellulite streptococcique. Il était traité avec succès par pénicilline à fortes doses. Les hémocultures prélevées avant le début du traitement retrouvaient aussi le* S. pyogene *du groupe A.*

Commentaires

La cellulite définit une infection aiguë responsable d'une nécrose des tissus sous-cutanés, et caractérisée par des zones de rougeur, chaudes, indurées et douloureuses. Les bords se confondent avec les tissus environnants, ce qui la distingue de l'érysipèle ou la lésion est franchement limitée. La cellulite peut disséminer rapidement et s'accompagne en général d'une lymphangite et d'une atteinte des territoires ganglionnaires de drainage. 90% des cas sont dus au streptocoque β-hémolytique du groupe A; le restant est secondaire à une grande variété de germes. Chez l'enfant *Haemophilus influenzae* type b est une cause importante de cellulite, et peut être caractérisé par une teinte bleu de l'érythème (comme cela est décrit dans le chapitre 64). Les cellulites secondaires aux morsures de chiens ou de chats ou aux griffures sont souvent dues à *Pasteurella multocida* (voire chapitre 69). Cet organisme appartient à la flore normale de nombreux animaux sauvages et domestiques. Injecté directement dans les lésions de morsure ou de griffure, il dissémine rapidement et donne une cellulite douloureuse.

Le processus pathologique des cellulites se développe rapidement, et peut progresser en 24-48 heures d'une lésion minime en septicémie sévère. De façon caractéristique, les tissus contiennent peu de germes, alors que la réponse inflammatoire est importante, probablement en raison de toxines, et d'autres composants responsable d'inflammation synthétisés par les bactéries. Les propriétés de dissémination des streptocoques sont facilités par certains facteurs comme les hyaluronidases ou d'autres facteurs décrits plus loin.

Tableau 60.2 Infections de la peau et des tissus mous d'origine exogène

Maladies	Organismes
Folliculite	Staphylocoques, *Pseudomonas*
Abcès	Staphylocoques
Impétigo	Staphylocoques, streptocoques
Erysipèle	Staphylocoques
Lymphangite	Staphylocoques
Cellulites polymicrobiennes	Staphylocoques, streptocoques, *H. influenzae* (chez l'enfant)
Cellulite	Staphylocoques, entérobactéries, anaérobies
Fasciites	Staphylocoques, entérobactéries, anaérobies

Le volume de la lésion progressait jusqu'à la taille d'une noix, gênante pour fermer sa chemise. L'état général était peu altéré, la fièvre modérée (température 38,8°C). On retrouvait à la partie antérieure gauche du cou, sous la barbe, une masse de 2X3 cm avec un centre plus mou, entourée d'un rash. L'aspiration à l'aiguille de cette masse ramenait 1 ml de pus. L'examen microscopique révélait des gros cocci Gram-positif en amas et des neutrophiles. La culture faisait pousser S. aureus. *L'abcès était incisé et drainé, il était traité avec succès par antibiotiques.*

COMMENTAIRES

Les abcès cutanés sont en général des lésions superficielles bénignes, centrées autours d'un poil, appelées **folliculites**. Cette éruption pustuleuse est en général associée à *S. aureus*. Dans le follicule, les bactéries sont isolées des mécanismes de défense de l'organisme et son capables de développer un micro-abcès. Non contrôlé, cet abcès s'étend et se transforme en furoncle. Plusieurs furoncles peuvent se grouper en amas, cette lésion est appelée anthrax. Les furoncles peuvent récidiver surtout chez les jeunes, porteurs chroniques de *S. aureus* virulent. Bien que ces lésions restent confinées au tissu cutané, elles peuvent être source de bactériémie et de complications, comme le cas d'ostéomyélite décrit dans le chapitre 11.

Le processus pathologique aboutissant à la formation d'un abcès nécessite un afflux massif de polynucléaires qui circonscrivent le foyer infectieux. Le dépôt de fibrine (favorisé par la coagulase du staphylocoque) et la stimulation des fibroblastes produisent une capsule fibreuse. Le résultat est une infection bien organisée contenant du pus constitué d'une nécrose de globules blancs et d'un nombre énorme de bactéries. Les étapes qui aboutissent à la formation de l'abcès comprennent donc la destruction tissulaire par les agents pathogènes, la libération massive d'enzymes lysosomiales par les neutrophiles lysés, et le dépôt de fibrine (Chapitre 11). Les caractères physico-chimiques des abcès sont discutés dans le chapitre sur les stratégies antimicrobiennes (chapitre 29). Le traitement d'un abcès comprend deux parties, l'incision et le drainage pour évacuer le pus, et le traitement antimicrobien.



Figure 60.3. Abcès cutané du cou développé à partir d'un follicule pileux de la barbe.



Figure 60.4. Cellulite nécrosante du pied secondaire à une infection mixte anaérobie et aérobie. Le patient était diabétique, le point de départ était un ulcère de la plante du pied.

INFECTIONS NÉCROSANTES

Observation

Une patiente diabétique fiévreuse de 57 ans consultait aux urgences pour des douleurs de l'avant pied droit évoluant depuis deux jours. Au début, elle avait noté une douleur et un écoulement séreux entre le troisième et le quatrième orteil. Récemment, elle avait aussi été embêtée par un ulcère de la plante du pied, apparemment secondaire à une petite éraflure faite par sa chaussure. A l'examen, l'état général était altéré et la température à 39.8°C. Son pied droit était gonflé et rouge par endroits, cyanosé, avec des signes de nécrose. On retrouvait des croûtes et un suintement autour du troisième et du quatrième orteil (Fig 60.4).

Un prélèvement de l'exsudat fut réalisé et des hémocultures étaient mises en oeuvre avant le début des antibiotiques. Après 24 heures, il n'y avait pas d'amélioration clinique et l'infection continuait à progresser sur la jambe. Au bloc opératoire, les multiples incisions révélaient une fasciite nécrosante s'étendant jusqu'à la cuisse. Le maximum de tissus nécrosé était excisé. Les prélèvement des lésions montraient la présence de bacilles Gram-négatif anaérobies, Bacteroides fragilis, *et une entérobactérie du genre* Enterobacter. *Les hémocultures étaient négatives. Elle s'améliorait lentement, une deuxième intervention était indiquée pour fermer les lésions.*



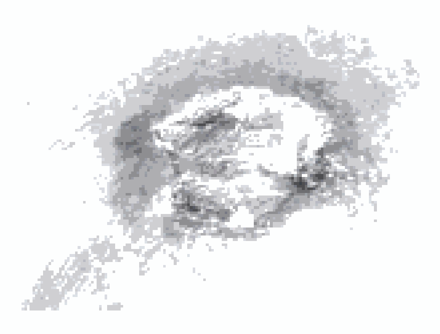


Figure 60.6. Ecthyma gangrenosum, nécrose cutanée due à P. aeruginosa.

- De nombreuses lésions cutanées ne sont pas directement infectieuses, mais sont secondaires à une septicémie ou une autre infection systémique. Elles comprennent des hémorragies, des pétéchies, et des lésions spécifiques des endocardites subaiguës, les faux panaris d'Osler et les nodules de Janeway (Chapitre 63). Elles sont secondaires à une vascularite, due à des dépôts d'immuns complexes.

ECTHYMA GANGRENOSUM A PSEUDOMONAS

Observation

Un homme de 52 ans recevait une chimiothérapie par des drogues cytotoxiques pour un lymphome agressif. Après la chimiothérapie, le nombre de globules blancs avait chuté à moins de 100 cellules par microlitre de sang. Subitement apparurent des frissons, de la fièvre, et le patient se plaignit de douleurs de l'épaule gauche. L'examen retrouvait une zone érythémateuse entourant une vésicule centrale (Fig 60.6). Devant la suspicion de bactériémie à Gram-négatif, un traitement antibiotique à large spectre était débuté. En quelques heures, la zone centrale de la lésion de l'épaule gauche se nécrosait, entourée d'un érythème; une lésion décrite comme un ecthyma gangrenosum. La biopsie montrat que cette lésion comprenait une nécrose des vaisseaux par un foisonnement bactérien. La culture de la lésion et les hémocultures retrouvaient P. aeruginosa. *Le patient répondait au traitement antimicrobien avec disparition des lésions et de la fièvre.*

Commentaires

Cette observation donne l'exemple d'une lésion spécifique résultant de l'atteinte cutanée par *P. aeruginosa*. Une des caractéristiques des infections endogènes par ce micro-organisme est la nécrose cutanée secondaire à la thrombose des artères. Ce germe se développe en effet dans les zones infarties, et crée une nécrose par production d'endotoxine A et d'autres toxines (Chapitre 19). La biopsie des zones nécrosées révèle l'absence d'infiltration par des neutrophiles chez ce patient neutropénique. Par contre, on retrouve une nécrose des vaisseaux par des embols bactériens, avec destruction des parois vasculaires, et dissémination dans les tissus environnants.

Ces lésions caractéristiques font le diagnostic d'infection à bactéries Gram-négatif, à *P. aeruginosa*. D'autres bacilles Gram-négatif peuvent être en cause, *Klebsiella* et *Serratia*; occasionnellement, *S. aureus* provoque aussi ce type de manifestation. Il est fondamental que le médecin débute le traitement, avant la confirmation, car le taux de mortalité chez les sujets granulopéniques au cours d'une bactériémie à Gram-négatif est de 50% dans les 24 heures.

RÉPONSES CUTANÉES AUX TOXINES BACTÉRIENNES

La peau réagit à l'action des toxines sécrétées au cours des infections ayant lieu à distance. A titre d'exemple, au cours de la scarlatine, une pharyngite secondaire à certaines souches de Streptocoque du groupe A, le germe élabore une exotoxine appelée facteur érythrogène. Cette toxine se répand dans la circulation sanguine responsable d'un rash rouge, «la langue framboisée» et la desquamation des extrémités. La scarlatine est une infection sévère de l'enfant; la franche diminution de la sévérité ces dernières années n'a pas d'explication.

Le staphylocoque est responsable de deux lésions cutanées induites par des toxines, le syndrome de choc toxique et le syndrome des enfants ébouillantés. Le syndrome des enfants ébouillantés staphylococcique, une pathologie de l'enfant, est due à une toxine, l'exfoliatine ou épidermolysine, responsable d'une exfoliation de l'épiderme en détruisant les connections cellulaires (desmosomes). Le

résultat ressemble à une peau brûlée par de l'eau bouillante. Le syndrome de choc toxique, l'autre pathologie liée à une toxine est décrite ci-dessous.



Figure 60.7. Desquamation cutanée de la main chez un patient atteint de syndrome de choc toxique staphylococcique.

SYNDROME DE CHOC TOXIQUE

Un homme de 24 ans fut opéré pour une cure de hernie inguinale. Cinq jours plus tard, apparurent des frissons et un rash débutant sur le tronc et s'étendant rapidement sur les membres. Son état s'aggravait en 48 heures, avec apparition de douleurs de la gorge, de céphalées, de myalgies (douleurs musculaires), de vomissements, de diarrhées et de vertiges posturaux (vertiges orthostatiques, évoquant une baisse de la pression artérielle). A l'examen clinique, on notait un rash diffus avec des zones blanches à la pression. Les yeux étaient rouges avec une conjonctivite, le pharynx était érythémateux et la langue d'aspect «framboisé». De la plaie inguinale coulait un liquide brun malodorant.

Les examens de laboratoire montraient une hyperleucocytose et une élévation de la créatininémie (5,7 mg/dl), évocatrice d'insuffisance rénale aiguë. Une coloration de Gram du liquide s'écoulant de la cicatrice retrouvait des cocci Gram-positif en amas, la culture était en faveur d'un S. aureus. *La recherche d'une sécrétion de toxine du syndrome de choc toxique par le germe était positive. L'évolution était marquée par une desquamation des mains et du tronc (fig 60.7). Il était mis sous antibiotique et s'améliorait définitivement.*

Commentaires

Cette observation est une présentation typique du syndrome de choc toxique. Cette pathologie est due à la production d'une exotoxine par les souches de *S. aureus*, eux-mêmes responsables d'une infection mineure, comme une infection d'une plaie chirurgicale. Le syndrome a été décrit la première fois chez l'enfant dans les années 1970. La description a surtout été complétée dans les années 1980 chez les jeunes femmes en période menstruelle utilisant des «super tampons» et qui étaient atteintes de ce syndrome. Non traité, ce syndrome était fatal. Les tampons utilisés facilitaient la colonisation du vagin par *S. aureus*. La toxine sécrétée était responsable des signes systémiques. Aujourd'hui le syndrome de choc toxique lié aux tampons est rare, plus souvent il est secondaire à d'autres infections comme l'illustre l'observation.

CONCLUSIONS

La peau et les tissus mous protègent le corps des influences hostiles de l'environnement. La pénétration de ces barrières par les agents infectieux passe par l'intermédiaire des lésions traumatiques, des piqûres d'insectes ou d'autres lésions cutanées. Les micro-organismes peuvent aussi se loger dans la peau et les tissus mous par dissémination hématogène ou lymphatique. Les conséquences sont très diverses, et les mécanismes sont nombreux. La particularité des infections de la peau et des tissus mous est la variété des présentations cliniques.

La peau sert aussi d'aide au diagnostic, car elle est le reflet de nombreuses maladies. Le clinicien pourra obtenir beaucoup d'informations en l'examinant soigneusement.

LECTURES CONSEILLÉES

Noble WC. Microbiology of the human skin, 2nd ed. London: Lloyd-Luke, 1981.

Noble WC. Microbial skin disease: its epidemiology. London: Edward Arnold, 1981.

Swartz M. Skin and soft tissue infections. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1985.

Weinberg A, Swartz M. In: Fitzpatrick, et al. Dermatology and general medicine textbook. New York: McGraw-Hill, 1979:1415-1472.

Infections des os des articulations et des muscles

61

Gerald Medoff

INFECTIONS DES OS

Les infections des os sont appellées ostéomyélites. Elles peuvent être, soit d'origine sanguine (hématogène), soit le résultat d'une inoculation directe à partir de l'extérieur (environnementale), soit résulter de la propagation d'une infection par contiguité (à partir d'une articulation ou des tissus mous). Dans la dernière catégorie doivent être mises à part les infections osseuses des pieds des diabétiques. La physiopathologie, les agents pathogènes, les traitements et le pronostic étant différents, elles doivent être discutées à part.

Cas d'ostéomyélite d'origine hématogène

O., un enfant de 15 ans, recevait un coup dans la partie inférieur, de la cuisse, au cours d'une partie de football. L'intensité de la douleur l'obligeait à arrêter la partie. Les douleurs s'atténuaient mais apparaissait une fièvre à 40°C précédée par des frissons. A l'examen du médecin le lendemain, on notait une cuisse droite chaude, gonflée et tendue. Le genou était normal avec une mobilité normale. La température était à 39.5°C. On retrouvait quelques petits furoncles sur le cou et le thorax. Certaines lésions étaient cicatricielles et croûteuses, et le patient reconnaissait qu'il s'était gratté deux jours avant. Les radiographies du fémur droit montraient un gonflement des parties molles, sans anomalie osseuse.

O. avait une ostéomyélite d'origine hématogène et le germe le plus probable était un Staphylococcus aureus. Ce diagnostic est plus facile quand on comprend la physiopathologie de ces infections.

Quelles anomalies dans l'histoire et dans l'examen clinique permettent de suspecter ce diagnostic?

- Le traumatisme de la cuisse au cours de la partie de football était responsable d'une lésion du fémur associant une rupture des petits vaisseaux, la formation d'un hématome ou de caillots sanguins dans l'os. La rupture de la barrière anatomique normale rendait l'os plus vulnérable aux infections.
- La manipulation des furoncles a entraînée une bactériémie à *S. aureus*, organisme très virulent. Les *S. aureus* circulants pouvaient alors coloniser l'os.
- L'histoire clinique de frissons, de fièvre, associés à des douleurs et une inflammation de la zone traumatisée, évoquait une infection évolutive. L'aspect normal de la radiographie n'éliminait pas une ostéomyélite car les

lésions caractéristiques n'apparaissent qu'après plusieurs semaines (périostite, érosion de la corticale, lyse osseuse...). Ces lésions radiologiques sont tardives car il faut une destruction osseuse de 50% avant de détecter une lyse osseuse sur un cliché. Une scintigraphie osseuse serait plus sensible de façon plus précoce, car elle détecte les foyers inflammatoires, mais n'est pas infaillible non plus.

Physiopathologie des ostéomyélites d'origine hématogènes

L'os se renouvelle, et est le siège en permanence d'une résorption et d'une formation, deux processus dépendant de la vascularisation. La plupart des infections hématogènes touchent le tissu osseux en voie de formation, ceci explique pourquoi les ostéomyélites touchent surtout les enfants et les adolescents, au moment de la croissance rapide des os longs. Sur les os longs, les extrémités (métaphyses, fig 61.1A) sont le siège de la croissance et du renouvellement les plus rapides et sont donc le siège prédominant de ces infections. Ceci est particulièrement vrai après un traumatisme responsable d'une rupture corticale, de lésions vasculaires avec formation d'un hématome.

L'anatomie de la vascularisation de la métaphyse est aussi un facteur prédisposant aux infections de cette zone. Les capillaires issus de l'artère nourricière des os longs forment des boucles serrées proches des cartilages de croissance, puis se dilatent en larges capillaires sinusoïdes connectés avec le réseau veineux de la cavité médullaire. L'augmentation brutale du diamètre de ces vaisseaux ralentit le flux sanguin, les globules rouges accumulés forment alors une sorte de magma (Fig 61.1B). Cela représente une zone fertile pour le développement bactérien, car des micro-caillots sont formés spontanément dans les zones de ralentissement du flux sanguin. Ces caillots retiennent les bactéries et leurs permettent de proliférer, protégés de l'action des neutrophiles. Les conséquences sont une inflammation, des zones de nécrose osseuse et un pH acide, facteurs supplémentaires de nécrose osseuse et de prolifération bactérienne. Les cellules endothéliales des boucles capillaires et des sinusoïdes osseux n'ont pas de système de phagocytose, ce qui prédispose aussi aux infections.

Que doit faire le médecin dans cette situation

Il doit suspecter l'existence d'une pathologie sévère, une ostéomyélite, devant l'association d'une douleur locale, de signes d'infection systémique (fièvre et frissons) et envisager une hospitalisation; des hémocultures doivent être prélevées avant le début du traitement antibiotique. Comme 90% des patients

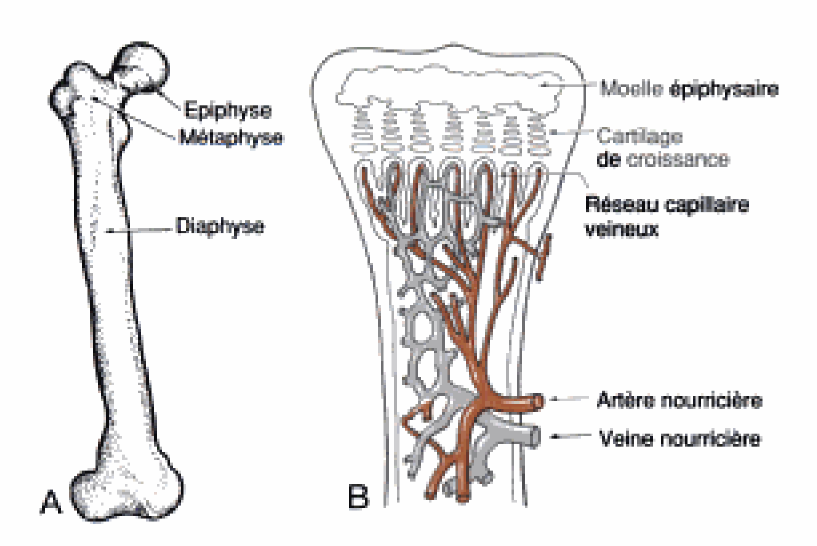


Fig 61.1 A Epiphyse, diaphyse et métaphyse fémorale. **B.** Représentation schématique de la vascularisation d'un os long.

ENFANT

Entre 1 an et la puberté, les infections sont généralement limitées à la métaphyse, car l'os est plus calcifié et il n'y a pas de vaisseaux mettant en contact métaphyse et épiphyse. Le périoste adhère plus fortement au cortex dans cette catégorie d'âge, l'extension d'une infection dans l'espace sous-périosté est moins probable. Le processus infectieux purulent est contenu dans la pièce osseuse, avec d'autres conséquences. Dans l'os, la pression est augmentée, il en résulte une occlusion des artérioles et la formation de caillots dans les capillaires.

La nécrose osseuse constitue le résultat de ce processus, le séquestre nécrotique (voir fig 61.3). Cette structure osseuse n'est plus en contact avec la vascularisation, et se comporte comme un corps étranger sur lequel les organismes pathogènes peuvent proliférer à l'abris des défenses de l'organisme et des antibiotiques. Le séquestre peut être résorbé ou retiré chirurgicalement. Plus l'âge est avancé, plus ce type de complication est observée car l'os est calcifié et le périoste bien attaché. C'est ce qui arriva à Mr O.

ADULTE

Les ostéomyélites hématogènes sont aussi décrites chez l'adulte, et touchent surtout les vertèbres, elles sont appelées spondylodiscites. On ne connaît pas la raison pour laquelle les vertèbres sont atteintes avec prédilection; peut être à cause des lésions dégénératives des disques intervertébraux fréquentes à cet âge. L'infection débute presque toujours dans l'espace discal et s'étend aux deux vertèbres contiguës. Les anomalies radiologiques des plateaux vertébraux, les érosions osseuses, sont toujours d'origine infectieuses et non tumorales. C'est une des règles les plus fiables en radiologie (fig 11.2).

Staphyloccocus aureus est là aussi le germe le plus souvent responsable, mais les germes Gram-négatifs sont souvent en cause, pour plusieurs raisons. D'abord les bactériémies à Gram-négatif sont souvent d'origine digestive, vésiculaire ou urinaire chez les patients de plus de 60 ans. Ensuite, le flux des veines pelviennes passe par le plexus paravertébral (plexus de Baston), une spondylodiscite peut être secondaire l'extension d'une infection d'un organe pelvien (comme la vessie ou les reins), dont le drainage veineux comprend de multiples ramifications et anastomoses avec ce système.

Approche diagnostique

En raison de la variété des agents étiologiques, la culture et la détermination de la sensibilité aux antibiotiques est impérative. Si les hémocultures sont négatives, il faut obtenir une biopsie de la lésion. L'aspiration et la biopsie à l'aiguille du disque intervertébral est pratiqué sous contrôle radiologique ou scanographique. La plupart de ces infections répond au traitement médical, mais une examen neurologique minutieux doit être pratiqué car l'infection vertébrale peut s'étendre à l'espace sous-dural ou sous-arachnoïdien par les plexus artériels et veineux de la circulation paravertébrale (Fig 61.6). Un déficit sensitif ou moteur fait rechercher une extension de l'infection vers l'espace épidural et peut nécessiter un drainage chirurgical pour éviter des lésions définitives des racines ou de la moelle. Une bonne prise en charge nécessite de bien connaître l'anatomie, le neurologie et la physiopathologie.

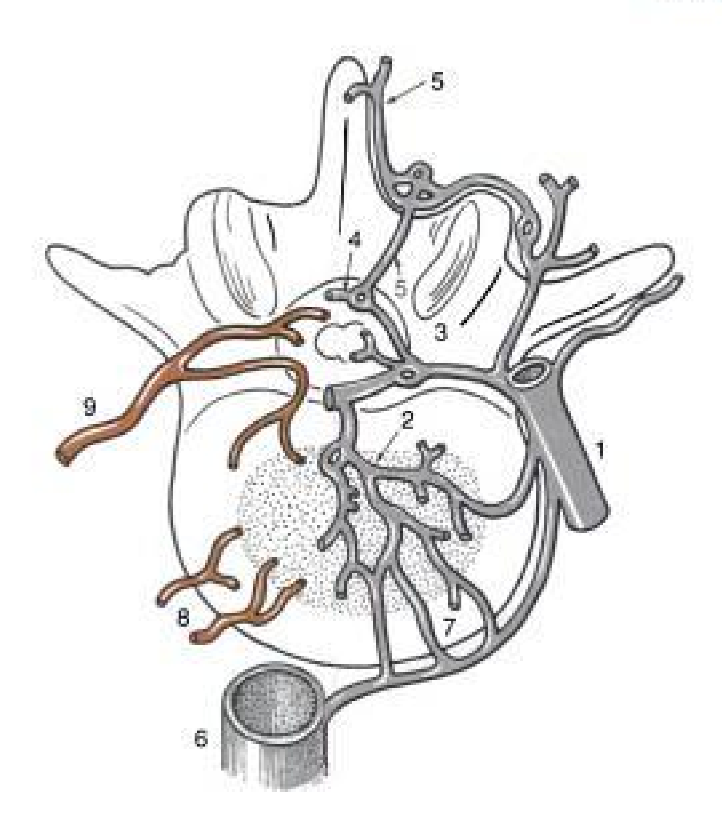


Fig 61.6. Vascularisation d'un corps vertébral montrant les connections des plexus artériels et veineux de la circulation paravertébrale. 1 veine lombaire ascendante. 2 Plexus veineux interosseux. 3 Veine intervertébrale. 4 Plexus veineux transverse interne. 5 Plexus veineux postéro-externe. 6 Veine cave inférieure. 7 Plexus veineux vertébral antéro-externe 8 Branches nutritives de l'artère segmentaire 9 Artère spinale et ses branches.

Ostéomyélite par propagation à partir d'un foyer d'infection contigu

Les infections osseuses peuvent être secondaires à l'introduction directe d'un organisme extérieur ou à la propagation d'une infection contiguë. Un traumatisme pénétrant est un exemple de ce type de mécanisme. Les infections postopératoires en représentent un autre type, surtout après mise en place de corps étrangers comme une prothèse ou du matériel d'ostéosynthèse, comme c'est le cas au cours des interventions sur la hanche (Fig 61.7). C'est souvent un problème difficile à traiter car d'une part l'os a été traumatisé et d'autre part car le matériel étranger représente un «territoire exclu» avasculaire ou les germes peuvent persister. Le problème le plus difficile est l'ablation ou non du matériel d'ostéosynthèse. D'un coté, ce matériel est indispensable pour stabiliser les lésions osseuses (en général il s'agit d'une fracture osseuse); d'un autre coté la présence de matériel empêche l'élimination de l'infection. Ces décisions nécessitent la coopération entre les chirurgiens, les médecins internistes pour décider s'il faut ou non retirer le matériel.

Bien que *S. aureus* soit le germe le plus fréquent au cours des ostéomyélites, d'autres germes sont en cause. Souvent, le type de germe dépend des circonstances du traumatisme et de la région du corps touchée. Une contamination de la blessure par de la terre entraîne souvent une infection à Gram-négatif. Les infections post-opératoires sont souvent secondaires à *S. aureus*. Une plaie peut aussi être contaminée par des bactéries appartenant à la flore fécale, chez un patient incontinent présentant une fracture de la hanche.



Fig 61.7. Ostéomyélite sur une prothèse de hanche

Ostéomyélite chez le diabétique

Il faut traiter à part les ostéomyélites du sujet diabétique en raison du terrain comprenant une insuffisance vasculaire et des anomalies neurologiques. Les ulcérations de la peau et des tissus mous des pieds de ces patients, peuvent s'étendre aux os (Fig 60.6). Ces infections sont en général causées par une flore bactérienne mixte, *S. aureus*, *Streptococcus*, bactéries Gram-négatives, bactéries anaérobies. Ces infections sont particulièrement difficiles à traiter car les organismes se multiplient dans du tissus osseux nécrosé et mal vascularisé. Là encore le traitement associe l'utilisation d'antibiotiques actifs contre les agents spécifiques et un débridement chirurgical soigneux. En raison de troubles de la vascularisation de l'os du sujet diabétique, les cellules phagocytaires et les antibiotiques pénètrent peu dans ces zones infectées et le traitement échoue souvent. Malheureusement l'amputation est souvent la sanction finale de ce qui n'était au départ qu'une simple infection des tissus mous du pied. C'est pourquoi la prévention, comprenant des soins attentifs, est vitale pour la survie de ces patients.

INFECTIONS DES ARTICULATIONS, ARTHRITES

Une articulation chaude, rouge, douloureuse chez un patient fébrile pose les mêmes questions qu'une ostéomyélite. D'abord s'agit-il d'une infection? La pathologie inflammatoire non infectieuse articulaire qui comprend, les lésions traumatique, la chondrocalcinose, la polyarthrite rhumatoïde peut aussi se présenter sous cette forme. Ensuite, si il s'agit d'une infection, d'où provient-elle? Comme au cours des ostéomyélites, une arthrite peut résulter d'un ensemencement au cours d'une bactériémie, d'une inoculation directe par un traumatisme articulaire, ou au cours d'un geste médical ou chirurgical, enfin d'une extension d'une infection osseuse de voisinage. Enfin, quel est l'agent contaminant? On peut répondre à ces trois questions en obtenant une histoire complète, en examinant soigneusement le patient et en analysant un prélèvement de liquide articulaire. La confirmation de l'infection est apportée par la découverte de nombreux globules blancs dans le liquide articulaire et d'autres anomalies.

Le liquide synovial contient de l'eau, des électrolytes et d'autres molécules de bas poids moléculaire filtrées à partir du plasma, ainsi que des substances synthétisées et sécrétées par les cellules synoviales. Les protéines sériques sont normalement présentes dans le liquide synovial, mais en concentration plus faible que dans la plasma. L'absence de fibrinogène explique pourquoi le liquide synovial ne coagule pas. La réaction inflammatoire dans le liquide synovial provient de l'interaction entre les protéines sériques, les cellules phagocytaires de l'hôte et les micro-organismes. Il est important de savoir que le diagnostic d'arthrite septique peut survenir sur une arthrite préexistante. Une articulation déformée par une arthrite peut être infectée secondairement, surtout après un geste chirurgical ou une injection de corticoïdes. La clé du diagnostic est donnée par l'analyse du liquide articulaire et sa mise en culture.

Les agents pathogènes sont bactériens, viraux ou fongiques. On peut les différencier sur la présentation clinique du sujet, et sur les résultats des examens du liquide articulaire. En général, les infections bactériennes sont plus fréquentes et le nombre de globules blancs dans le liquide synovial est plus important et comprend surtout des neutrophiles. La fréquence relative des agents pathogènes varie selon l'âge. *S. aureus*, agent le plus souvent en cause est présent à tous les âges. *Hemophilus influenzae* du type b est plus fréquent chez l'enfant entre 6 mois et 3 ans. Le gonocoque représente l'infection la plus fréquente chez les adultes en période d'activité sexuelle et représente 30-50% des admissions pour arthrite septique chez l'adulte de moins de 30 ans.

Swartz MN. Myositis. In: Mandell G, Douglas G, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. New York: John Wiley and Sons, 1990:812.
Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (parts 1, 2, and 3). N Engl J Med 1970;282:198, 282:260, and 282:316.
Waldvogel FA, Vesey H. Osteomyelitis: the past decade. N Engl J Med 1980;303:360.

Le Choc Septique

62

Ellen Whitnack

Dans le language commun, le terme «d'empoisonnement du sang» est à peu près l'équivalent de celui de sepsis ou choc septique. Avant d'affiner nos notions sur le sujet, considérons deux cas cliniques qui pourraient être dénommés : «sepsis, l'ancien et le nouveau».

CAS N° 1

G. L., un fermier de 48 ans, s'était coupé le pouce un jour en installant l'épandeuse de sa moissonneuse batteuse. Le lendemain matin, son pouce était douloureux et la peau autour de la lésion était très rouge. Mais Mr. L., qui devait rentrer ses sojas avant la pluie, continua de moissonner bien après la tombée de la nuit. Lorsqu'il rentra chez lui, il avait des élancements et son pouce était suitant laissant soudre un liquide purulent. Mr. L. remarqua deux trainées rouges, qui remontaient vers le haut de son avant-bras. Il était juste en train de penser que son pouce n'était pas bien beau, quand il fut soudainement pris d'un malaise et de frissons. Sa femme le conduisit à l'hôpital du Comté, à 27 km de là. Il était rouge et avait l'air bien malade, son pouls était à 125 et sa pression artérielle à 100/60, diminuée par rapport à d'habitude (145/85). Une fois les hémocultures réalisées, Mr L. fut mis sous perfusion associée à des antibiotiques. Le lendemain matin, il était un peu mieux; le jour suivant, il était un homme neuf et sa convalescence et la guérison de la plaie furent sans complication. Les hémocultures poussèrent à Staphylococcus aureus *au bout du troisième jour.*

CAS N°2

L. J., une femme de 59 ans atteinte d'un carcinome de col utérin, dut subir une chirurgie pelvienne extensive pour extraire sa tumeur associée l'ablation de tous les organes pelviens, d'une partie de l'iléon, pour construire une nouvelle vessie, et à une colostomie. Au début, il semblait qu'elle récupérait très bien. Durant la nuit du troisième jour post opératoire, l'infirmière de nuit remarqua que le rythme respiratoire de Me J., qui était habituellemnt de 16-18/minute, était de 26. Me J. disait qu'elle se sentait bien, pas de sensation de souffle court ni de douleur quelconque et sa température était subnormale à 36,2 °C. Le lendemain matin à la visite, Me J. avait un peu de fièvre (38,3 °C), mais continuait à se sentir à peu près bien, sa plaie ne montrait aucun signe d'infection et l'examen abdominal était normal. L'après-midi cependant, Me J. n'allait clairement pas bien. Elle était rouge, anxieuse et agité, sa tension artérielle était tombée de 135/75 à 105/58, et sa température était de 39,2 °C. Des hémocultures furent prélevées, un traitement antibiotique débuté et une perfusion à débit rapide fut installée. La tension artérielle remonta, puis l'état de Me J. s'aggrava. Le matin, elle se plaignait de souffle court et présentait un oedème pulmonaire. Les perfusions furent arrêtées; maintenant, un médicament vassopressif était nécessaire pour maintenir sa pression artérielle, elle fut admise en unité de soins intensifs. Pour mieux apprécier son état hémodynamique, la veine cave supérieure et une artère pulmonaire furent cathétérisées. Me J. présentait un volume d'éjection cardiaque double de la normale, pour un adulte de son age au repos, mais sa résistance systémique était extrêmement basse, expliquant sa basse pression artérielle malgré une fraction d'éjection élevée. Durant les 24 heures qui suivirent, Me J. continua à s'aggraver, et sa diurèse tomba à presque zéro. Le chirurgien décida qu'une ré-intervention exploratrice était nécessaire, à cause du sepsis persistant en dépit d'une antibiothérapie à large spectre. Durant l'intervention, la ligne de sutures reliant

Poumons : En cas de sepsis, il existe généralement une **fuite capillaire** au niveau du poumon; les dommages causés aux capillaires endothéliaux peuvent être aggravés par l'activation des polynucléaires neutrophiles, qui adhèrent en grand nombre à l'endothélium pulmonaire. Le liquide se répand par exsudation dans l'interstitium et dans les espaces alvéolaires; macroscopiquement, le poumon devient détrempé et fin, à consistance rigide, de sorte qu'aucun échange gazeux adéquat ne soit possible; cet état pathologique est dénommé, **syndrome de détresse respiratoire de l'adulte** (NDT en anglais : ARDS pour adult respiratory distress syndrome). L'oxygène doit, dans ce cas, être propulsé dans le poumon du patient sous forte pression.

Rein : Il existe une insuffisance rénale aiguë dûe à une l'installation d'une **nécrose tubulaire aiguë**.

Foie : La stase biliaire, une nécrose focale et une **jaunisse** sont communes.

Tractus gastro-intestinal : Il se produit une nécrose hémorragique de la muqueuse, probablement à cause de l'ischémie, plutôt dans la partie distale. Cette perte de l'intégrité de la muqueuse peut conduire à une **hémorragie massive**.

Effets endocriniens et métaboliques : Le sepsis est un **état catabolique,** comprenant : protéolyse, lipolyse et glycogénolyse massives. Les hormones de stress (le cortisol, les catécholamines et le glucagon) sont retrouvés dans la circulation à des taux élevés. Le métabolisme de l'oxygène est anormal; une portion anormalement élevée d'oxygène envoyée dans les tissus retourne vers le coeur sans être utilisée, probablement parce que certains lits vasculaires ne sont pas perfusés ou parce que certaines cellules sont trop malades (d'un point de vu métabolique) pour utiliser l'oxygène qui leur est délivré. De la même manière, en l'absence d'un cycle Krebs fonctionnel, la glycolyse est activée à taux élevé et l'acide pyruvique formé est réduit en acide lactique conduisant à l'**acidose lactique**.

RENCONTRE

La majorité des cas de sepsis sont des infections causées par des bactéries de la flore endogène. Dans la première moitié du vingtième siècle, les streptocoques du groupe A (Chapitre 12) étaient la cause majeure de sepsis, *Staphylococcus aureus* venant en seconde position (Chapitre 11). La plupart des cas dus à des cocci gram positif, étaient la conséquence de plaies, de fièvres puerpérales ou d'avortements. Les autres infections conduisant à un sepsis incluaient la pyélonéphrite (**urosepsis**), généralement causée par des bacilles gram négatifs d'origine digestive comme *Escherichia coli*, et des affections abdominales comme l'appendicite avec rupture, généralement causées par l'association de micro-organismes anaérobies d'origine digestive comme *Bacteroides fragilis*. Pour sa part, *Nesseria meningitidis* peut causer occasionnellement un sepsis fulminent chez les patients bien portant sans prédisposition connue, sauf peut-être une infection du tractus respiratoire supérieur (voir Chapitre 56).

Toutes ces affections existent encore, particulièrement le sepsis à staphylocoque et l'urosepsis; quant au sepsis à streptocoque, devenu rare ces dernières années, il pourrait être en train de faire sa ré-apparition (voir Chapitre 12). Dans les années qui suivirent la deuxième guerre mondiale, on assista à une augmentation du nombre des patients atteints des maladies chroniques, débilitantes, immunosupressives, et (en conséquence) des patients hospitalisés, au point que la majorité des cas des sepsis surviennent actuellement chez des patients qui sont déjà à l'hôpital : c'est le **sepsis nosocomial.** Les patients hospitalisés - considérant la grande variété de tubes et de tuyaux qui pénètrent au travers leur peau ou de leurs orifices naturels- ont une tendance naturelle à être colonisés par une population particulière de micro-organismes hospitaliers, qui leur sont amenés par les mains (mal lavées) du personnel. Dans les années cinquante, la cause principale de sepsis nosocomial était «le staphylocoque hospitalier», mais depuis

cette époque, probablement à cause de l'usage des antibiotiques, la cause majeure des sepsis est plutôt représentée maintenant par une population de bacilles gram négatifs non fermentants multi-résistants aux antibiotiques comme le *Pseudomonas aeruginosa* (Chapitre 19). Le **sepsis à gram négatif** (qui signifie bien sûr, sepsis à bactérie gram négatif) représente donc actuellement le type le plus fréquemmnent rencontré.

ENTRÉE, DIFFUSION ET MULTIPLICATION

La majorité des cas de sepsis débutent par une infection localisée quelconque. Il n'est pas obligatoire qu'il s'agisse d'une infection tissulaire, ce peut être aussi un corps étranger infecté, comme un cathéter intraveineux (en anglais : **line sepsis**). Le sepsis peut aussi survenir à la suite de dommages causés à un épithélium de surface, qui est physiologiquement colonisé manière importante (par exemple la muqueuse colique), permettant ainsi le passage des bactéries ou de leurs produits dans la circulation. Dans d'autres cas, des anomalies des mécanismes normaux de nettoyage, permettront à une quantité extrêmement faible de bactéries de se multiplier, qui ainsi ne seront plus contrôlées.

Pour que le sepsis se produise, trois éléments semblent être nécessaires :

- **Une importante population de micro-organismes infectants ou colonisants;** ceci signifie en pratique, l'implication de l'un ou plusieurs des facteurs suivants : un inoculum important, des mécanismes de clairance et de protection de l'hôte défectueux, et une grande capacité des micro-organismes à résister aux défenses de l'hôte.
- **La présence de produits bactériens capable de stimuler la libération des cytokines;** beaucoup de micro-organismes peuvent causés un sepsis, mais certains le font rarement. Par exemple les enterocoques (Chapitre 12) semblent être des micro-organismes non agressifs, non toxiques, capables de causer fréquemment des bactériémies, mais rarement des sepsis.
- **Une diffusion importante et rapide de ces produits microbiens dans système réticulo-endothélial de l'hôte ;** la bactériémie est à l'évidence un moyen pratique d'atteindre ce but, mais les produits des micro-organismes peuvent aussi disséminer à partir d'une source plus localisée, particulièrement dans le tractus gastro-intestinal ou dans la cavité péritonéale, comme cela est arrivé à Me J.

QUELLES ANOMALIES PARMI LES DÉFENSES DE L'HÔTE PRÉDISPOSENT PARTICULIÈREMENT AU SEPSIS ?

Bien que *N.meningitidis* provoque un sepsis chez des personnes en bonne santé et que quelques cas de sepsis à staphylocoques surviennent sans raison apparente, dans une grande majorité des cas, le sepsis se produit chez des patients ayant des anomalies de leurs défenses comme, par exemple :

- **L'interruption ou la pénétration à travers les barrières anatomiques -** Blessures, cathéter intraveineux, drogues ou médicaments intraveineux contaminés, sont autant d'exemples évidents. On peut aussi citer les nécroses ischémiques (comme dans le tube digestif) et les tumeurs, les dommages causés par les chimiothérapies cytotoxiques aux cellules à division rapide y compris l'épithélium intestinal.
- **Les tissus dévitalisés -** Le tissu nécrosé n'est plus vascularisé et en conséquence ne contient ni phagocyte, ni complément, ni anticorps pour le protéger. Il représente, en outre, un milieu de culture riche.
- **Les granulopénies et des fonctions granulocytaires déficitaires -** Les polynucléaires neutrophiles sont la première ligne de défenses contre beaucoup de bactéries, ou contre des champignons filamenteux ou pseudo fila-

Une question intéressante concerne l'effet néfaste temporaire des antibiotiques, même s'ils contrôlent l'infection. Après tout, si les antibiotiques tuent les bactéries, ils entraînent de ce fait la libération du contenu bactérien toxique tel que l'endotoxine. Un effet nuisible transitoire de la thérapeutique antibiotique a, en effet, été démontrée dans deux situations cliniques- la méningite bactérienne, qui est un sepsis se déroulant dans le système nerveux central (voir Chapitre 68), et la bactériémie massive chez les patients immunodéprimés et granulocytopéniques. En général, l'effet nuisible des antibiotiques est loin d'être évident, et dans tous les cas, il n'y a rien d'objectif en faveur de cette hypothèse; l'infection doit être contrôlée, sinon le patient mourra. Cependant, même avec le meilleur traitement, la mortalité du sepsis lorsque les organes vitaux sont atteints est supérieur à 50%.

depuis plusieurs années, des chercheurs ont poursuivi l'idée que l'intervention au niveau de la bactérie causale ou des médiateurs de l'hôte serait bénéfique au traitement du sepsis. De nombreux antagonistes ou des agents bloquants, ont été téstés dans des modèles expérimentaux. Un des aspects décourageants de beaucoup de ces expériences, concernait la nécessité de mettre en oeuvre ces mesures, en même temps ou avant, l'inoculation bactérienne, si on les voulait efficaces; par exemple, les corticostéroïdes, qui bloquent la traduction des ARNm du TNF, protègent contre le sepsis s'ils sont donnés précocément, mais sont sans valeur en situation clinique, car la libération massive de TNF par les macrophages a déjà eu lieu, quand le sepsis est diagnostiqué. Cependant, deux études récentes, ont montré une mortalité diminiuée chez des patients atteints de sepsis à gram-négatif traités par des anticorps monoclonaux dirigés contre le lipide A. Peut-être que le jour viendra, où les patients atteints de sepsis, recevront en routine, un mélange de différents anticorps anti-cytokines et de recepteurs solubles, qui agiront comme des leurres des médiateurs et des inhibiteurs de leur synthèse, pour aider les antibiotiques à accomplir leur mission. L'astuce consistant à diminuer les effets nuisibles des médiateurs de l'hôte sans neutraliser leur capacité à assurer les fonctions essentielles de défense.

LECTURES CONSEILLÉES

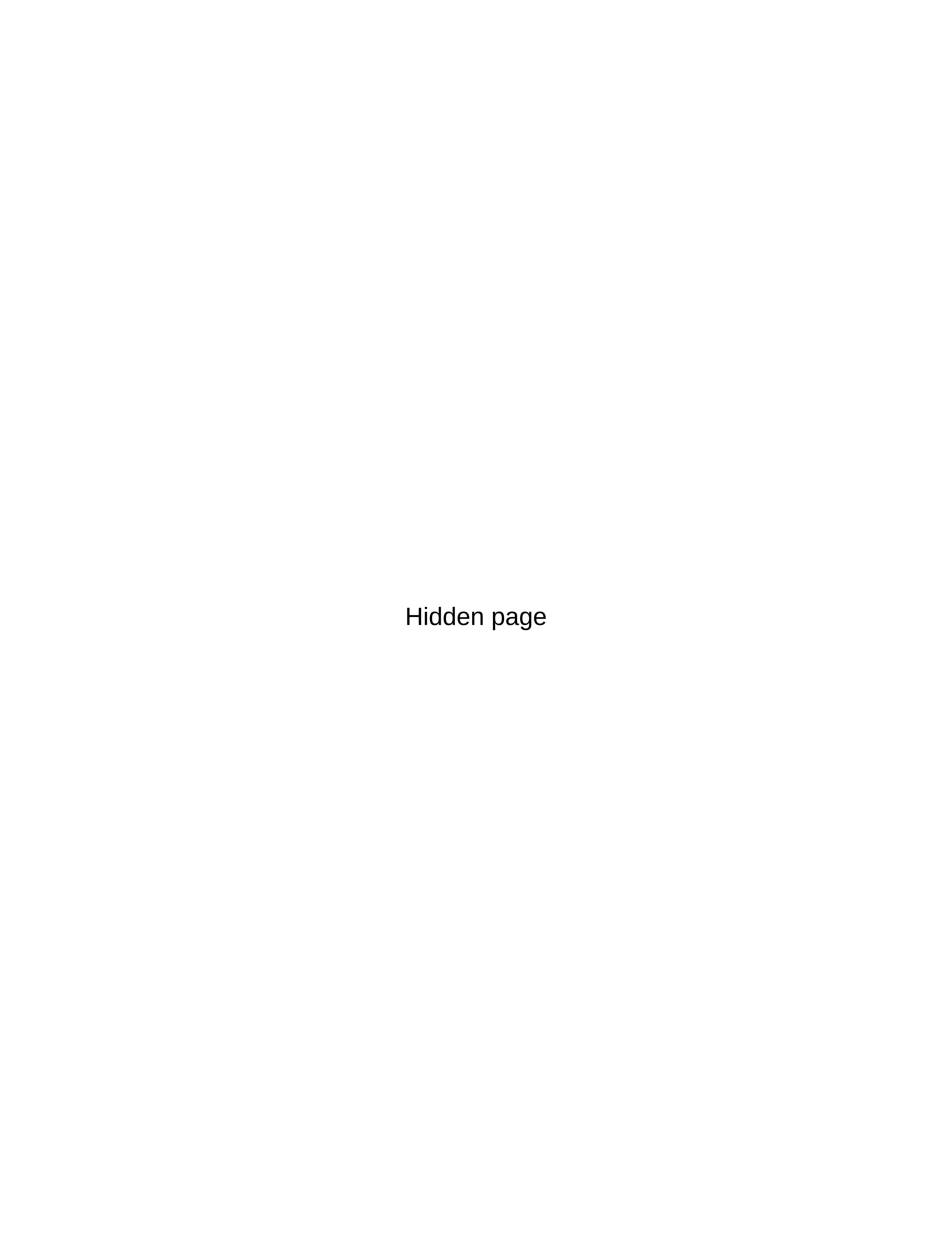
Beutler B. The explosion of septic shock. Curr Opinion Infect Dis 1991; 13:623-627.

Bone RC. The pathophysiology of sepsis. Ann Intern Med 1991;115:457-469

Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and the treatment of the septic shock syndrome. J Infect Dis 1991;163;1177-1184.

Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, Cerami A: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. Nature 1987;330:662-664.

Ziegler EJ (and 14 others). Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1991;324: 429-436.


Hidden page

mière année, les bacilles Gram-négatifs, corynébactéries et champignons représentent chacun 5%. Quand les symptômes apparaissent plus d'un an après le geste chirurgical, l'endocardite est communautaire, et les germes sont les mêmes qu'au cours des endocardites sur valve native. On retrouve alors les streptocoques, *S. aureus*, les entérocoques et les coccobacilles Gram-négatif. Les staphylocoques Gram-négatifs restent une cause fréquente de ce type d'infection. Au cours des infections survenant la première années, les staphylocoques sont souvent des *S. epidermidis* résistants aux β-lactamines, alors que les infections survenant plus tard sont dues à d'autres espèces de staphylocoques sensibles aux β-lactamines.

MODE D'ENTRÉE ET COLONISATION

Les bactériémies sont des événements fréquents (Chapitre 62). Une bactériémie est la conséquence d'une lésion d'une muqueuse spontanée à l'occasion d'une pathologie ou au cours d'un traumatisme (Tableau 63.2). Une bactériémie spontanée est observée dans 10% des cas, au cours d'un brossage des dents chez les sujets atteints de gingivite. En dépit d'une fréquence importante et du large spectre des germes qui passent dans la circulation sanguine, les endocardites sont relativement rares. Un petit groupe de bactéries, considéré en général comme non virulentes, sont responsables de la majorité des infections. De plus, ces infections sont limitées à la valve mitrale et aortique, et épargnent l'ensemble de la surface endothéliale du système vasculaire. Quels sont les facteurs qui déterminent ces caractères uniformes?

Tableau 63.2. Fréquence des bactériémies transitoires en fonction des situations

Type d'événement	Pourcentage des patients avec bactériémies	Organismes fréquemment retrouvés
Cavité buccale		
Extractions dentaires	30-80	Streptocoques, corynébactéries, *S. epidermidis*
Détartrage	85	
Machonement de paraffine	50	
Chirurgie gingivale	30-85	
Voies aériennes	38	Streptocoquess, *Hemophilus*, corynébactéries
Amygdalectomie		
Bronchoscopie (fibroscope rigide)	15	Streptocoques, *S. epidermidis*, bacilles Gram-négatif aérobies
Tube digestif		
Fibroscopie digestive haute	8-12	Streptocoques, *S. epidermidis*, corynébactéries, *Neisseria*
Colonoscopie	2-10	Bacilles Gram-négatif aérobies, streptocoques, *Bactéroides*
Voies urinaires		
Dilatation uréthrale	20-36	Bacilles Gram-négatifs, corynébactéries, streptocoques
Cystoscopie	17	
Résection prostatique transuréthrale	10-45	
Voies génitales		
Accouchement	0-5	Bacilles Gram-négatifs, streptocoques
Mise en place/retrait d'un dispositif intrautérin	0	

L'endothélium vasculaire normal résiste aux infections bactériennes. Ceci explique la rareté des endocardites sur valve normale ainsi que la difficulté de provoquer une endocardite chez l'animal. L'examen microscopique d'une valve traumatisée expérimentalement chez un animal, montre qu'après injection intraveineuse les bactéries adhèrent aux agrégats plaquettaires et de fibrine appelés **végétation thrombotique non bactérienne**. Les végétations de plaquettes et de fibrine sont des pré requis pour le développement des endocardites chez l'homme, plusieurs arguments plaident en faveur de cette théorie. Au cours des autopsies, les végétations thrombotiques non bactériennes se retrouvent sur la face auriculaire de la valve mitrale ou sur la partie ventriculaire de la valve aortique le long de la ligne de fermeture de la valve. C'est exactement la même topographie qu'au cours des endocardites infectieuses.

Les endocardites infectieuses sont fréquemment associées à des anomalies qui permettent la formation de flux de très haute pression proche de réservoirs de basse pression. Ces conditions hydrodynamiques sont observées au cours des défects du septum ventriculaire ou des insuffisances mitrales et aortiques. Cet effet appelé **effet Venturi** est responsable de zones de basse pression formées immédiatement en aval et latéralement aux orifices de proximité. Ces anomalies, associées aux perturbations du flux turbulent permettent la formation d'agrégats de plaquettes et de fibrine sur la face de basse pression des valves aortiques ou mitrales incontinentes. De plus, les flux sanguins de haute vitesse qui passent à travers les valves au cours de la régurgitation créent des zones de lésions endothéliales sur la paroi de l'oreillette gauche, le ventricule droit ou le cordage antérieur de la valve mitrale. Les plaquettes et la fibrine forment des thrombi à l'endroit des lésions endothéliales et peuvent servir de point de départ pour une endocardite infectieuse (Fig. 63.1). Il faut noter que les zones de basse pression (ostium secondum) et les situations de flux diminué (insuffisance cardiaque) sont souvent indemnes d'endocardite infectieuse.

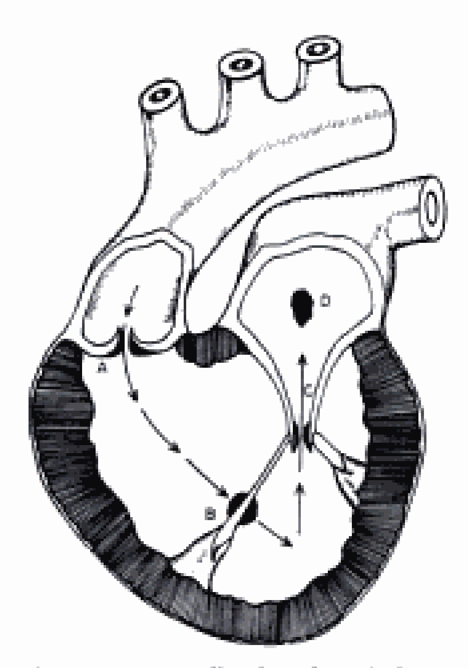


Figure 63.1 Localisation des végétations dans l'endocarde en fonction de l'intensité de la vélocité du flux sanguin de régurgitation. Les flèches indiquent le courant sauguin de plus grande vélocité. En conséquence d'un courant de régurgitation à travers l'orifice de la valve aortique incompétente, les lésions se forment sur la surface ventriculaire de la valve (A), ou sur la partie tendineuse du cordage du volet mitral antérieur (B). Le flot de régurgitation à travers la valve mitrale incompétente vers l'auricule gauche à basse pression, provoquera la formation de la végétation sur la surface auriculaire de la valve mitrale (C) ou à l'endroit de l'impact du jet sur la paroi de l'oreillette (D)

Pour entraîner une maladie, les micro-organismes doivent non seulement pénétrer dans la circulation, mais être capables de **survivre aux défenses de l'hôte** et **adhérer aux végétations**. Il faut rappeler qu'alors qu'un nombre important de bactéries pénètre dans la circulation, seul un petit nombre est capable d'entraîner une endocardite. Ces bactéries sont résistantes à l'action bactéricide du sérum à médiation par le complément. Dans un modèle d'endocardite du lapin, les souches d'*Escherichia coli*, de *Serratia marcescens*, ou de *Pseudomonas aeruginosa*, qui sont résistantes à l'activité bactéricide du sérum provoquent une endocardite de manière reproductible, contrairement aux souches sensibles.

Les micro-organismes à l'origine d'endocardites ont la capacité **d'adhérer** à la végétation ou à la valve. Ceux qui sont fréquemment cause d'endocardites sont plus adhérants à l'endothélium de la valve aortique que les autres Un certain nombre de propriétés extra-cellulaires ou de surface favorisent l'adhérence de ces bactéries aux végétations de fibrine-plaquettes. *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. bovis* sont des espèces de streptocoques souvent impliqués et produisent un **dextran** extra-cellulaire qui est capable d'une adhérence intense aux agrégats de plaquettes-fibrine, sur l'endothélium de la valve aortique. Cette adhérence est diminuée lorsqu'on élimine le dextran intra-cellulaire et restauré lorsque ce polymère est remis en place. La capacité de *S. sanguis* à produire une endocardite est directement proportionnelle à la quantité de dextran produit. En dernière analyse, les streptocoques les plus fréquemment associés aux endocardites sont presque toujours des organismes qui fabriquent le dextran, alors que ceux qui sont plus rarement associés avec la maladie ne sont pas producteurs.

Le mécanisme de l'adhérence des souches à l'origine d'endocardites est plus complexe que la simple adhésion pour le dextran. Comme il a été noté, les organismes dextran négatifs comme les entérocoques ou *S. aureus*, sont aussi causes de maladies. Dans ce cas, ce sont les acides lipoteichoïques constitutifs de

la paroi qui favorisent l'adhérence aux agrégats de plaquettes fibrine. Les micro-organismes responsables d'endocardites se lient plus intensément à la **fibronectine** que les micro-organismes rarement impliqués dans la maladie, suggérant le rôle de cette protéine de l'hôte dans la médiation de l'adhérence microbienne au voile cardiaque. La fibronectine est présente à la surface des végétations thrombotiques non bactérienne mais pas sur les surfaces endothéliales intactes (chapitre 12). Le fibrinogène qui se lie aux cellules endothéliales normales, associé à des facteurs plasmatiques additionnels, est médiateur de l'adhérence de *S. aureus* aux cellules endothéliales normales en l'absence de thrombus de plaquettes-fibrine. Cet effet qui survient grâce aux récepteurs au fibrinogène de *S. aureus* (clumping factor) et qui n'est pas du à la fibronectine, pourrait faciliter l'adhésion de *S. aureus* à l'endothélium vasculaire normal comme cela a été constaté chez des patients atteints d'endocardites qui n'étaient pas antérieurement l'objet de maladies cardiaques sous-jacentes.

L'accroissement de la végétation d'une part et la croissance bactérienne d'autre part se nourrissent «l'un l'autre». Lorsqu'une végétation est colonisée par des bactéries, elle aura tendance à croître spontanément par dépôt continu de plaquettes et de fibrine. Le streptocoque Viridans initie l'agrégation des plaquettes et stimule l'endothélium valvulaire et les cellules du stroma pour l'expression du facteur tissulaire (la thromboplastine tissulaire) qui lui même, stimule le dépôt régulier de fibrine et ainsi la croissance de la végétation. Les staphylocoques à coagulase positive stimulent probablement la formation de la végétation à la fois par la libération de thromboplastine tissulaire et par une activation locale du système de la coagulation. La végétation permet l'augmentation de la prolifération bactérienne conduisant à une population extrêmement dense de micro-organismes (10^8 - 10^9 bactéries / gramme de tissu). Un certain nombre de facteurs sont connus comme contributifs à cette interaction mutuelle. Les végétations des valves aortiques et mitrales sont relativement dénuées de cellules phagocytaires, permettant ainsi à la prolifération bactérienne de se dérouler sans être gêné par les défenses de l'hôte. Par ailleurs, les données expérimentales suggèrent que les cellules phagocytaires sont capables de limiter l'infection dans des sites intra-vasculaires extra-cardiaques et au niveau de la valve tricuspide (peut-être serait-ce un facteur explicatif de la rareté de l'infection dans ces localisations). Lorsque des animaux avec des endocardites expérimentales sont traitées par des anti-coagulants ou une thérapeutique fibrinolytique, la taille de la végétation est diminuée, illustrant le rôle charnière du mécanisme local de thrombose dans la croissance de la végétation.

EXTENSION ET DOMMAGE

La végétation constitue l'élément pathologique cardinal de l'endocardite infectieuse (figure 63.2). Classiquement, les végétations surviennent le long de la ligne de fermeture de la valve, à la surface de basse pression d'une valve sujette à insuffisance ou au niveau d'une anomalie du septum ou encore dans la zone d'une lésion générée par le courant circulatoire. Les végétations peuvent avoir des tailles variables allant de quelques millimètres à un centimètre ou plus, et peuvent être simples ou multiples. Elle peuvent être friables et se fragmenter pour former les emboles. Microscopiquement, les végétations sont des masses constituées de fibrine, de plaquettes et de caillots et d'agrégats de bactéries, les neutrophiles sont rares. Les micro-organismes situés en profondeur dans les végétations sont généralement inactifs métaboliquement alors que ceux qui sont plus périphériques prolifèrent de manière active. Le large éventail des symptômes et signes associés à une endocardite (tableau 63.3) relève de quatre mécanismes :

- Bactériémie persistante;

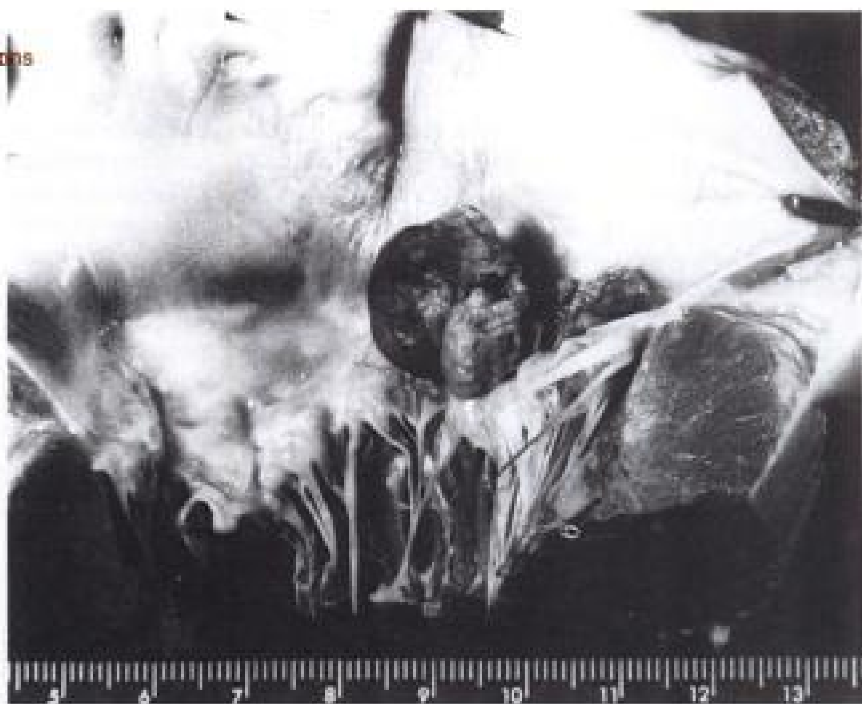


Figure 63.2 Végétation sur la valve cardiaque d'un patient atteint d'endocardite bactérienne.

Tableau 63.3 Signes et symptômes associés à l'endocardite infectieuse

Symptômes	Fréquence (%)	Signes cliniques	Fréquence (%)
Fièvre	90	Fièvre	90
Fatigue	50	Souffle	85
Sueurs	30	Embolie	35
Anorexie	50	Manifestations périphériques	
Amaigrissement	60		
Malaise général	60	Nodules d'Osler	10
Myalgies, arthralgies	15	Pétéchies	25
Douleur dorsale	10	Lésion de Janeway	5-10
Confusion	10	lésion rétinienne	<5
		Choc	20
		Splénomégalie	25-50
		Complications septiques	20

- Destruction des tissus par les organismes infectants;
- Fragmentation des végétations avec passage dans la circulation générale causant des embolies périphériques;
- Stimulation de la fabrication d'anticorps qui, en combinaison avec des antigènes bactériens, donnent naissance à des complexes immuns circulants.

Les micro-organismes proliférant à proximité de la surface de la végétation, sont continuellement déversés dans le courant circulatoire. Même si la concentration en micro-organismes dans le sang varie dans le temps, l'endocardite infectieuse est caractérisée par une bactériémie permanente. Indiscutablement, cette bactériémie conduit à la libération d'un certain nombre de cytokines, résultant dans l'apparition et la persistance de symptômes constitutionnels qui sont associés avec l'endocardite, à savoir: fièvre, sueurs, fatigue, anorexie, et perte de poids.

Les dommages tissulaires dans les endocardites peuvent survenir soit au niveau de la localisation intracardiaque de l'infection, soit dans un site distant qui a été infecté au décours de la bactériémie. Les **dommages intracardiaques** consistent le plus souvent en une déformation et une destruction de la partie distale de la valve, en une rupture du cordage, ou en cas d'une valve prothétique, en une déhiscence au niveau des sutures. La destruction valvulaire consécutive à l'endocardite peut aggraver une insuffisance cardiaque. L'infection peut aussi s'étendre à partir de la partie distale de la valve vers son insertion et causer un abcès péri-valvulaire. Les éléments cliniques pour évoquer une infection inva-

sive dans ce cas, sont surtout rencontrés en cas d'endocardite de la valve aortique, et comprennent une persistance de la fièvre malgré une antibiothérapie adaptée, des modifications électrocardiographiques d'apparition récente (qui sont une conséquence de la proximité anatomique du système de conduction auriculo-ventriculaire, du faisceau de His, ou des branches du faisceau en direction de l'anneau mitral ou aortique), ou une péricardite (comme conséquence de l'extension de l'infection dans l'espace péricardique). Les végétations, la fonction valvulaire, le statut hémodynamique, et les abcès péri-valvulaires myocardiques peuvent actuellement être mis en évidence par une écho-cardiographie trans-thoracique ou trans-oesophagienne. Quoi que les complications intra-cardiaques puissent survenir dans toutes les endocardites, elles sont plus communément observées quand l'infection est due à une bactérie pyogène purulente. Ces complications sont une cause majeure de la mortalité liée et nécessitent souvent une intervention chirurgicale réparatrice.

Les infections situées à distance compliquent souvent les endocardites causées par des bactéries pyogènes. Parmi les infections observées, on décrit des arthrites septiques, des ostéomyélites, des abcès spléniques ou rénaux, et des abcès méningées ou du parenchyme cérébral. Les infections survenant dans les artérioles des adventices des gros vaisseaux, chez les patients atteints d'endocardite subaiguë et les artérites débutant au site de l'occlusion artérielle à partir d'emboles septiques chez les patients atteints d'endocardites à *S. aureus*, provoquent une augmentation des **anévrismes mycotiques**. Ces lésions, qui peuvent survenir dans n'importe quelle artère, sont habituellement asymptomatiques tant qu'elles ne sont pas rompues (voir présentation du cas).

Parmi les formes le plus souvent reconnues en cas d'endocardite infectieuse, on décrit des **embolies périphériques**. Ces embolies sont cliniquement diagnostiquées chez 25-35% des patients mais sont retrouvées à l'autopsie dans 45-65% des cas. Elles peuvent causer des occlusions artérielles, des infarctus, et secondairement des complications dans n'importe quel organe touché. Cliniquement, elles sont plus facilement mises en évidence lorsqu'elles causent des chocs d'origine embolique, un infarctus myocardique aigu, et des douleurs abdominales, du flanc ou du dos, qui sont la conséquence d'un infarctus respectivement intestinal, splénique, ou rénal.

En cas d'endocardite de la valve tricuspidienne due à *S. aureus*, qui survient fréquemment chez les patients utilisateurs de drogues intraveineuses, les emboles septiques de l'artère pulmonaire correspondent à des pneumopathies secondaires, des abcès pulmonaires ou des pyo-pneumothorax qui sont au premier plan de la présentation clinique.

Les **complexes immuns** circulants, composés des antigènes de l'organisme infectant, sont détectables chez la majorité des patients; la concentration de ces complexes a été corrélée avec la durée de la maladie, l'existence de manifestations extracardiaques, et des diminutions de concentration sérique du complément. Les atteintes tissulaires dues à la présence de ces complexes immuns circulants ont été décrites au niveau de la peau, des plexus choroïdes, de la rate et de la synovie. Les signes cliniques comme les nodules de Osler, les pétéchies, le purpura vasculaire, et des arthralgies ont été attribués au dépôt de complexes immuns dans la peau, la paroi vasculaire, et la synovie. A côté du rôle des complexes immuns comme cause de ces lésions, des embolies septiques ont été aussi impliquées.

La glomérulonéphrite est la complication d'origine immune la mieux documentée en cas d'endocardite (voir Chapitre 12 pour des informations sur le rôle des streptocoques). La glomérulonéphrite embolique focale, une lésion avec peu de conséquences cliniques, et la glomérulonéphrite proliférative diffuse, avec présence d'un sédiment actif au niveau urinaire, communément associée à une diminution de la clearance de la créatinine, sont considérées comme un continuum de l'atteinte rénale toujours présente. Chez les patients ayant des épisodes prolongés d'endocardite subaiguë streptococcique, des complexes immuns

circulants se forment au niveau intravasculaire, durant le dépôt des anticorps en excès dans une localisation sous-endothéliale du glomérule. Des études en immunofluorescence ont montré la présence d'IgG et de composants précoces du complément au niveau de la membrane basale glomérulaire (Fig. 63.3). Dans les premières descriptions, la glomérulonéphrite était retrouvée habituellement chez les patients autopsiés, décédés d'une endocardite subaiguë non traitée, la fréquence parmi les patients en évolution n'est pas connue. Ceci n'est probablement pas rare, généralement modéré (initialement focal) et disparaît avec la thérapeutique active anti-infectieuse. Les endocardites aiguës à staphylocoque entraînent une glomérulonéphrite d'origine immune comme une conséquence de dépôt des antigènes staphylococciques au niveau de la membrane basale glomérulaire et l'inactivation, en conséquence, de la voie alterne du complément. Cette lésion peut être retrouvée dans plus de 25% des cas des patients atteints d'endocardite à *S. aureus* ayant moins de 2 semaines d'évolution.

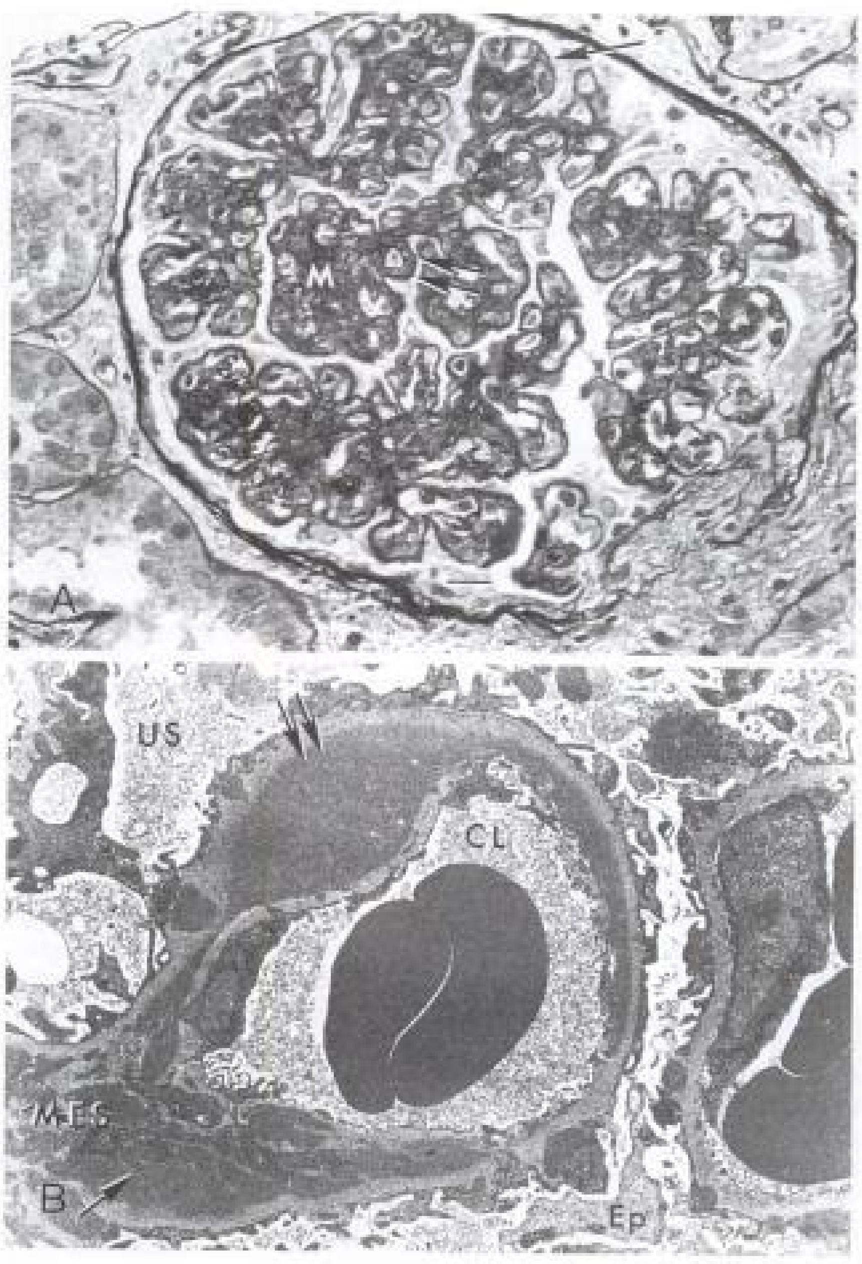


Figure 63.3 Glomérulonéphrite à complexes immuns. A. Glomérule coloré au PAS (x450). Une image à type d'atteinte membrano-proliférative est présente avec une expansion du mésangium, hypercellularité, présence de cellules dans la lumière capillaire (*flèche simple*), et membrane basale à double contour caractéristique de dépot de complexes immuns sous endothéliaux (*double flèche*). **B**. Photo en microscopie electronique révélant un dépot glomérulaire dense du à des dépots d'immuns complexes dans le mésangium (*flèche simple*) et dans l'espace capillaire sousendothélial (*double flèche*). La membrane basale a tendance à entourer les dépots sous-endothéliaux donnant un effet de double contour décrit en **A**. Ces dépots peuvent être colorés par des IgG anti-humaines marquées à la fluoresceine dans une distribution en mottes. Mes = mésangium; Ep = cellules épithéliales; US = espace urinaire (capsule de Bowman)

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'endocardite est évoqué face à la présentation clinique puis confirmé par l'existence d'une bactériémie persistante, c'est-à-dire, la présence d'un grand nombre d'hémocultures positives avec isolement du même micro-organisme dans une période de 24–48 heures. Cependant, il faut noter, que si des hémocultures sont positives à un micro-organisme souvent cause d'endocardite, on doit envisager ce diagnostic, même en l'absence d'autres signes cliniques. En l'absence de traitement antibiotique antérieur, au moins 95% des patients atteints d'endocardite auront des hémocultures positives, et, chez presque tous ces patients, une des deux premières hémocultures sera positive. En fonction de la sensibilité du micro-organisme, l'administration d'antibiotiques durant les 2 semaines précédentes peut, de manière significative, réduire la fréquence de positivité de ces hémocultures. Ainsi, pour éliminer des hémocultures faussement négatives, **les cultures doivent être obtenues avant toute antibiothérapie**. L'échocardiographie trans-thoracique, suivie d'une échographie trans-oesophagienne si nécessaire, est une approche à la fois très sensible et très spécifique pour l'identification des végétations valvulaires ou des complications intra-cardiaques. Bien que ce type d'approche ne soit pas envisageable en routine pour tous les patients ayant peu d'arguments cliniques en faveur d'une endocardite, elle peut aider pour faire le diagnostic en identifiant des végétations typiques chez des patients pour lesquels le diagnostic est fortement suspecté. Les autres tests de laboratoire qui sont souvent anormaux chez les patients atteints d'endocardite, à savoir, l'hématocrite, la vitesse de sédimentation, l'analyse urinaire, la recherche des complexes immuns circulants et du facteur rhumatoïde, ne sont pas utiles pour la mise en évidence spécifique du diagnostic.

TRAITEMENT

Un traitement efficace pour une endocardite nécessite l'identification complète de l'agent causal et la détermination de sa sensibilité aux antibiotiques. Cette information permet la mise en oeuvre d'un traitement antibiotique efficace. Parce que les défenses de l'hôte ne sont pas très efficace sur les végétations, des antibiotiques bactéricides ou des associations d'antibiotiques sont nécessaires pour une thérapeutique optimale. Ces antibiotiques seront administrés par voie parentérale pour atteindre des concentrations sériques élevées, nécessaires pour pénétrer en profondeur dans les végétations, qui sont peu vascularisées. L'état de faible activité métabolique des micro-organismes situés en profondeur dans les végétations, peut rendre ces bactéries difficiles à éradiquer, et conforte l'utilisation de traitements antibiotiques prolongés chez la majorité des patients. Les champignons ou les bacilles gram-négatif multirésistants sont difficiles à éradiquer par une thérapeutique antibiotique. La chirurgie mise en oeuvre pour exciser les valves infectées peut permettre l'éradication de ces infections. En outre, la survie des patients atteints de complications intra-cardiaques, comme les dysfonctionnements valvulaires causant des insuffisances cardiaques congestives ou des abcès périvalvulaires, a été grandement améliorée par la chirurgie pour débrider les sites de l'infection, restaurer les anomalies anatomiques et remplacer éventuellement la valve atteinte par une prothèse.

PROPHYLAXIE

L'intérêt de la prophylaxie antibiotique afin de prévenir l'endocardite chez les patients à risque, est incertain surtout par manque d'études contrôlées. Quoi qu'il en soit, des études animales et des observations cliniques montrent que la majorité des patients atteints d'une endocardite à streptocoque α hémolytique qui avaient eu une intervention dentaire antérieure, n'avaient pas reçu d'antibiotiques, ce qui conforte l'idée de cette prophylaxie. On considère comme à risque les patients qui

ont des lésions valvulaires cardiaques et qui vont subir des procédures conduisant à une bactériémie avec des micro-organismes souvent impliqués dans les endocardites. Ainsi, il est recommandé que les patients qui ont une maladie rhumatismale connue ou une malformation valvulaire cardiaque, soient couverts par une pénicillino-thérapie, comme pour des interventions de type nettoyage ou extraction dentaire. Un aminoglycoside devrait être rajouté à la pénicilline avant des manoeuvre invasives sur le tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire afin de prévenir une infection à entérocoque. L'usage prophylactique des antibiotiques est particulièrement important chez les patients qui ont une valve prothétique. Les endocardites bactériennes chez de tels patients ont un pronostic si mauvais que toutes les tentatives afin de les prévenir sont licites.

LECTURES CONSEILLÉES

Bach BA. Immunologic manifestations. In: Sande MA, Kaye D, Root RK, eds. Endocarditis, contemporary issues in infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1984;33-58.

Bayer AS, Theofilopoulos AN. Immunopathogenetic aspects of infective endocarditis. Chest 1990;97:204-212.

Freedman LR. The pathogenesis of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 1987;20(Suppl A):1-6.

Hutter AM, Moellering RC. Assessment of the patient with suspected endocarditis. JAMA 1976;235:1603-1605.

Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of infective endocarditis. In: Sande MA, Kaye D, Root RK, eds. Endocarditis, contemporary issues in infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1984;1-32.

Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Douglas RG Jr., Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990;670-706.

Weinstein L, Schlesinger JJ. Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis. N Engl J Med 1974;291:832-837, 1122-1126.

Tête et cou 64

Arnold L. Smith

Les infections de la tête et du cou sont le plus souvent secondaires à une infection à point de départ muqueux et s'étendent par contiguité vers les tissus mous et les espaces interstitiels. Plus rarement, ces infections se développent par voie hématogène. Quelque soit le mode de contamination, les manifestations des infections de la tête et du cou amènent à consulter en raison de signes et de symptômes d'inflammation. Les infections de cette partie de l'organisme sont responsables de cellulites, de lymphadénites ou d'abcès des tissus mous. Elles sont responsables d'un gonflement facilement reconnaissable, au cours d'une cellulite par exemple, ou d'une altération des fonctions physiologiques (comme la déglutition).

RENCONTRE ET MODE D'ENTRÉE

Les cavités aériennes de la tête (sinus, mastoïde et oreille moyenne) sont recouvertes d'un épithélium respiratoire (Fig 64.1). Les infections de ces espaces résultent d'un défaut de drainage. En cas d'obstacle, l'épithélium ciliaire respiratoire n'assure plus normalement la fonction de capture des bactéries par le mucus, et l'expulsion du mucus au dehors. Une fois que les bactéries aérobies ont atteint leur seuil maximum de prolifération, l'oxygène de la cavité bouchée diminue, permettant aux bactéries anaérobies de proliférer. Les grandes concentrations de bactéries libèrent des fragments d'enveloppe cellulaire (comme des lipopolysaccharides), qui déclenchent une réaction inflammatoire, créant un oedème et aggravant ainsi l'obstruction. C'est l'inflammation qui est responsable des symptômes de ce type d'infection.

Souvent, avant que l'infection ne touche les tissus mous ou les ganglions, une infection préalable virale ou à Streptocoque A permet de rompre l'intégrité de la surface épithéliale. L'examen histologique de la muqueuse respiratoire au cours d'une infection aiguë virale retrouve une diminution des cellules épithéliales ciliaires et un amincissement de la couche muqueuse. L'extension de ce mécanisme entraîne une rupture de la continuité épithéliale, permettant aux bactéries de pénétrer dans les tissus sous-jacents. Il en résulte une cellulite et une lymphadénite quand les défenses ganglionnaires sont dépassées.

Au cours d'une sinusite, l'ostium peut être bouché par une infection des voies aériennes supérieures, ou plus souvent par une réaction allergique, ou par l'association des deux, il se produit alors un oedème. Dans l'oreille moyenne un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache peut être congénital (comme chez les enfants avec un palais fendu qui n'ont pas de muscle permettant l'ouverture de l'orifice médian de la trompe d'Eustache), ou être la conséquence d'une infection virale des voies respiratoires ou d'une allergie. Comme l'oreille moyenne est en contiguïté avec les cellules mastoïdiennes, les sujets atteints d'otite moyenne ont en général une mastoïdite associée (une réaction inflammatoire aiguë des cellules mastoïdiennes).

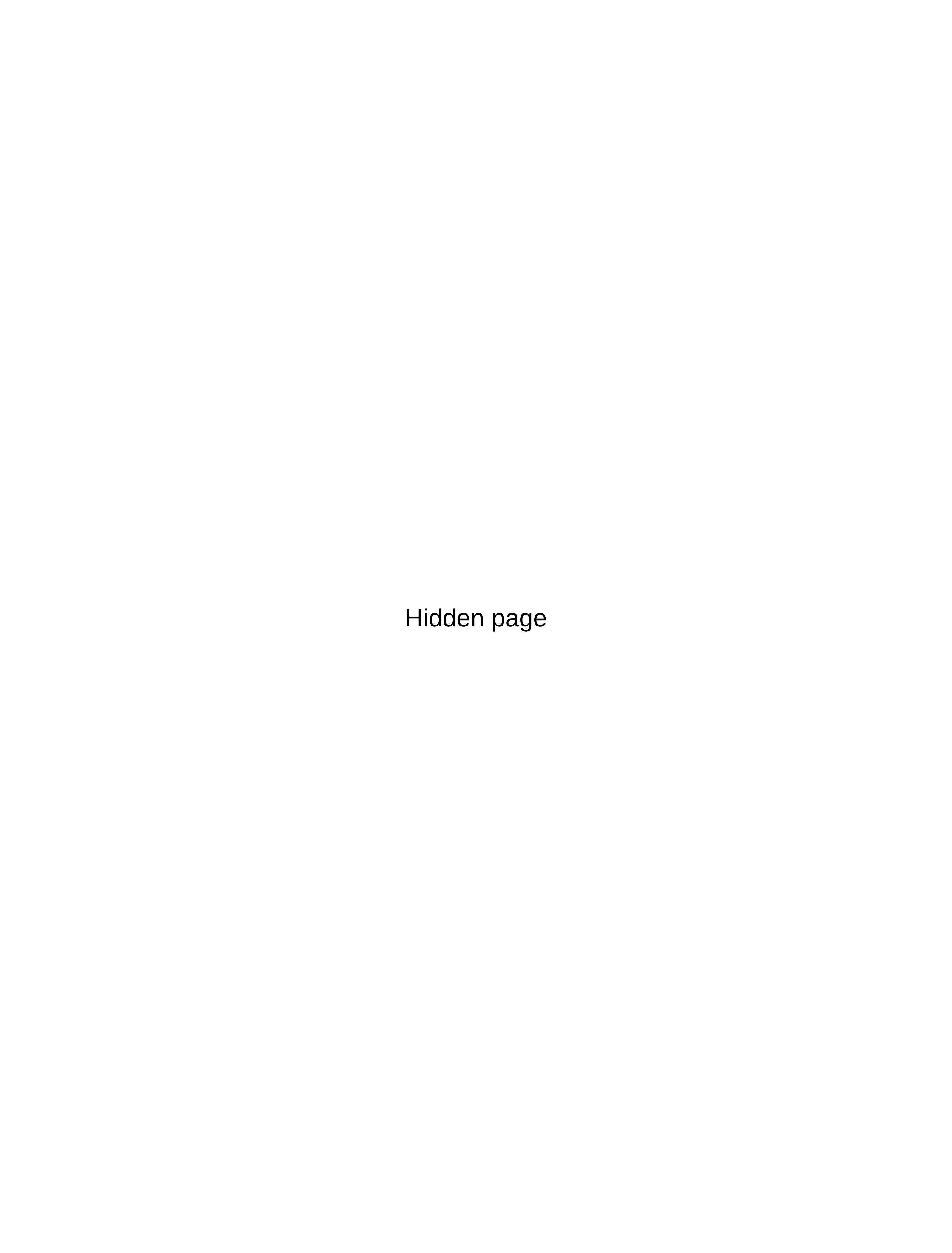


Tableau 64.1 Infections de la tête et du cou

Infections des cavités aériennes
- Otite moyenne
- Sinusite
- Mastoïdite

Infections des structures contigues des cavités
- Cellulite ou abcès de l'orbite
- Thrombose ou thrombophlébite du sinus caverneux
- Adénite cervicale

Infections des tissus mous
- Conjonctivite
- Cellulite faciale
- Lymphadénite
- Abcès péri-pharyngé
  - Péri-amygdalien
  - Ptérygo-maxillaire
  - Latéral du cou
- Thyroïdite

Infections des résidus embryonnaires
- Cellulite ou abcès des branchies
  - Cellulite ou abcès du canal thyréoglosse

de trompes d'Eustache dilatées. Les repas couchés (le biberon dans le lit) permettent le reflux du contenu pharyngé dans la lumière des trompes d'Eustache, responsables d'une inflammation et d'une obstruction. Le dysfonctionnement des trompes d'Eustache est aussi facilité par les infections des voies respiratoires supérieures, ou par l'hypertrophie du tissus lymphoïde autour de l'orifice médian, comme on l'observe au cours des infections à virus respiratoire syncytial, *influenza A* et *B* ou adénovirus. Les agents de la flore normale des voies aériennes supérieures (pneumocoques, *H influenzae*, et occasionnellement *S. aureus*, *Branhamella catarrhalis* et streptocoques du groupe A) sont retenus piégés dans l'oreille moyenne et prolifèrent. Un antécédent d'infection virale peut aussi être une prédisposition pour la réplication bactérienne dans l'oreille moyenne par lésion directe de l'épithélium respiratoire.

Les conséquences d'une inflammation de l'oreille moyenne dépendent de l'anatomie de cette région. Au début de l'évolution de cette infection, l'oedème sous-muqueux et l'hémorragie entraînent une sécrétion exsudative dans la lumière. La lumière pleine de liquide rend la membrane tympanique relativement immobile et diminue l'audition. La mobilité peut être évaluer par otoscopie pneumatique (on regarde la mobilité du tympan en fonction des modifications de la pression de l'air), ou par tympanométrie (une technique qui mesure la capacité de la membrane de refléter les sons en fonction des variations de pressions de l'air). Sur une oreille normalement ventilée, la tension sur le tympan varie en fonction de la pression exercée. S'il y a du liquide dans l'oreille moyenne, le tympan perd de son élasticité en fonction des variations de pression, et l'impédance acoustique (compliance) ne change pas.

Fréquemment, dans l'otite moyenne, l'épithélium de l'oreille moyenne subit des modifications histologiques, le nombre des cellules sécrétant le mucus augmente pouvant même former des glandes muqueuses. La mucine est sécrétée dans la lumière pour tenter de capter et d'éliminer les bactéries et les débris inflammatoires. Ces modifications sont induites par les sécrétions de toxines et les fragments de membranes bactériennes. L'orifice de sortie des fluides, la trompe d'Eustache est alors obstruée. Le drainage des fluides, peut être obtenu soit au moyen de traitements qui restaurent la fonction de la trompe d'Eustache, soit par drainage direct à l'aide d'un drain inséré directement à travers le tympan, permettant ainsi à cette métaplasie épithéliale de revenir à un état normal et à la cavité d'être ventilée.

L'oreille moyenne peut être infectée par les bactéries présentes dans les voies aériennes supérieures. Comme au cours des infections des voies aériennes supérieures (sinusites), les principaux agents pathogènes sont les pneumocoques et *H. influenzae* (80% du total). Les antibiotiques seuls ou en association contre ces deux espèces ont prouvé leur efficacité dans les infections des otites moyennes. Par conséquent un traitement antibiotique empirique dirigés contre les agent pathogènes les plus fréquents peut se justifier dans cette pathologie. Il n'est donc pas nécessaire d'obtenir un prélèvement du liquide de l'oreille moyenne par aspiration (une technique douloureuse).

Bien que la plupart des infections de l'oreille moyenne traitées par antibiotiques guérissent sans complications, les rechute ou la chronicité peuvent se compliquer d'un abcès cérébral ou d'un abcès méningé épidural. Habituellement le patient a eu une perforation du tympan. Dans ces cas, les agents pathogènes comprennent non seulement les bactéries des voies aériennes supérieures mais aussi les bacille Gram-négatif qui gagnent l'oreille moyenne à travers la perforation du tympan.

CAS 2. CELLULITE DE L'ORBITE

B. une enfant de 14 ans, avait par intermittence des problèmes d'allergie, se manifestant par un écoulement nasal et oculaire, et des épisodes de douleurs du front et du nez. Un matin apparaissaient de la fièvre, des céphalées, une toux, et un goût fétide dans la bouche. Elle interprétait ces symptômes comme un nouvel épisode allergique et pris quelques comprimés d'antihistaminiques et d'antipyrétiques. Le lendemain matin elle se réveillait avec une forte céphalée, se sentait terriblement mal, et ne pouvait plus ouvrir l'oeil gauche. Son pédiatre retrouvait une importante rougeur et un gonflement autour de l'oeil et un petit écoulement séreux de la paupière. En rétractant la paupière, l'oeil de B. était légèrement dévié vers le bas et latéralement. B. était immédiatement adressée à un oto-rhino-laryngologiste car elle avait une maladie sérieuse, une ***cellulite orbitaire****.*

B. et les membres de sa famille se demandaient ce qui lui arrivait.

- Qu'est-ce qu'une cellulite orbitaire?
- Pourquoi fallait-il voir un oto-rhino-laryngologiste pour un problème qui semblait oculaire?
- Ne s'agissait-il pas d'un nouvel épisode allergique?
- Fallait-il prendre un traitement antibiotique?

La cellulite orbitaire de B. -une inflammation de la sous-muqueuse conjonctive de la cavité orbitaire- est une complication des sinusites aiguës. Le bord antérieur et latéral du sinus ethmoïde représente le bord supérieur et moyen de l'orbite. L'orbite est séparée du sinus ethmoïde par la lamina papyracea, une fine lamelle osseuse d'une épaisseur d'une feuille de papier. L'infection du sinus peut s'étendre vers l'orbite par effraction de cette pièce osseuse fragile. Si l'infection reste localisée, elle est responsable d'un abcès intraorbitaire mais qui reste extraoculaire (Fig 64.1).

Certains signes permettent au médecin de reconnaître facilement cette infection: l'atteinte de la région orbitaire (supérieure et moyenne) et la déviation du globe oculaire en bas et en dehors. Si on l'avait mesuré, on aurait retrouvé une exophtalmie. Cette exophtalmie est secondaire à un oedème repoussant l'orbite en dehors. Les autres signes de cellulite orbitaire comprennent une limitation des mouvements oculaires en raison d'un oedème et d'un étirement des muscles. De

coloration pourpre (non rouge) de la région inflammatoire. On ne connaît pas la raison de cette coloration, mais son aspect est caractéristique.

La cellulite à *H. Influenzae* guérit sous traitement antibiotique adapté. Comme les infections secondaires à *H. Influenzae* sont sévères, on administre en général le traitement par voie intraveineuse jusqu'à disparition de la cellulite.

CAS 4. ABCÈS PERI-PHARYNGÉ

Un soir avant de se coucher, Mademoiselle J., une jeune collégienne, trouvait que sa gorge avait un aspect de «griffure», légèrement douloureux. 4 jours après, les douleurs de la gorge avaient augmenté, et des douleurs de l'oreille étaient apparues. Elle pensait avoir de la fièvre et prit de l'aspirine. Le matin du sixième jour de sa maladie, elle pouvait à peine ouvrir la bouche pour prendre son petit déjeuner, elle avait du mal à avaler. Sa camarade de chambre lui retrouvait un ton et un volume de la voix diminué, comme si elle avait quelque chose de brûlant dans la bouche. Elle se rendit à l'infirmerie où le médecin, après avoir examiné sa bouche, lui dit qu'une hospitalisation était nécessaire pour des examens complémentaires et peut-être pour une intervention chirurgicale.

Mlle J. se posait plusieurs questions:

- Comment une intervention chirurgicale lui calmerait ses douleurs de la gorge?
- Ces douleurs ne disparaissent-elles pas spontanément?
- Sa camarade de chambre pouvait-t-elle avoir attrapé cette maladie?

Mlle J. avait des symptômes caractéristiques d'un abcès péripharyngé. Dans son cas le diagnostic plus précis était celui d'abcès péri-amygdalien. C'était évident à l'examen de sa cavité buccale. L'amygdale siège entre deux piliers, dont les deux pôles supérieurs recouvrent une partie des muscles constricteurs du pharynx, et leur partie moyenne le muscle pterygoïdien. Ce sont deux des quatre muscles qui permettent l'ouverture buccale. Une inflammation de l'amygdale proche de ces muscles entraîne un dysfonctionnement. Le trismus, l'incapacité d'ouvrir la bouche, est secondaire à une atteinte du muscle ptérygoïdien, alors que les difficultés d'avaler sont dues à une atteinte du muscle constricteur du pharynx. L'impossibilité d'élever le palais résulte d'un oedème de cette région, responsable d'un assourdissement de la voix «patate chaude», même si la langue n'est pas atteinte. Mlle J. pouvait avaler, il n'y avait pas d'obstacle mécanique à la progression du bol alimentaire dans l'oesophage, mais l'inflammation du muscle constricteur était responsable d'une initiation de la déglutition difficile (Fig 64.2). Si on examine la cavité buccale d'un sujet atteint d'abcès péri-amygdalien, l'amygdale apparaît déplacée au milieu et vers le bas, et à la palpation apparaît comme flottante. Elle est repoussée par du pus.

Les bactéries responsables sont, comme pour la plupart des infections de la tête et du cou, celles communément retrouvées dans l'oropharynx. La plupart sont des germes de la flore commensale, mais le streptocoque du groupe A est responsable de la moitié des abcès périamygdaliens. Au cours de cette infection, la première phase est une cellulite des tissus périamygdaliens, suivie par une nécrose locale. La flore aérobie et anaérobie de l'oropharynx peut alors accéder à ces tissus nécrosés, dans les espaces intertitiels.

Le traitement doit être d'abord comporter un drainage chirurgical. Le traitement antibiotique pour cette pathologie doit comprendre une molécule efficace contre les bactéries aérobies et anaérobies mais aussi contre *S. aureus*. Dans la plupart des cas, le traitement de choix est une pénicilline semi-synthétique résistante aux β-lactamases.

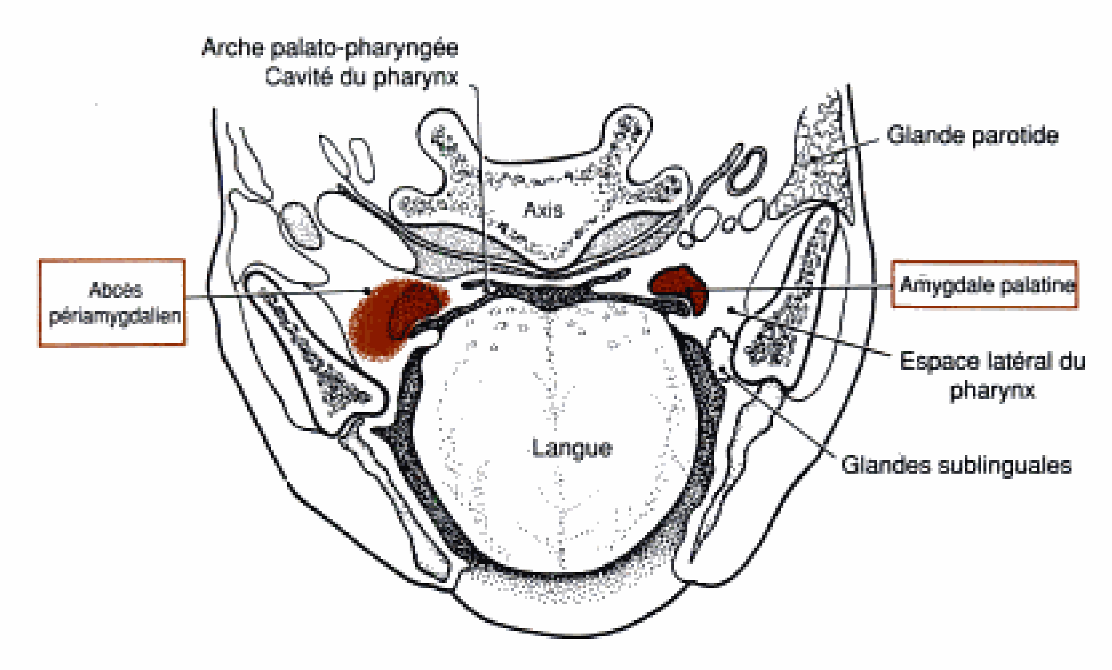


Fig 64.2. Coupe de l'oropharynx passant par les amygdales

CAS 5. CONJONCTIVITE

J. un enfant vif de 9 ans, revenait d'un camp de vacances en bonne santé. Le lendemain, il se réveillait avec un écoulement de l'oeil droit et avait l'impression d'avoir quelque chose de piquant dedans. Son oeil gauche n'avait rien. Sa mère prit l'avis de son médecin quand elle vit que la partie interne des paupières supérieure et inférieure étaient injectées de sang et que les larmes de cet oeil étaient troubles. L'examen du médecin révélait une adénopathie tendue juste en avant de l'oreille droite et un petit écoulement nasal. Bien que la vue de J. n'ait pas baissée, le médecin lui appliquait une oeillère en expliquant à sa mère qu'il s'agissait d'une infection virale et que tout irait bien d'ici 5 jours.

La mère posait plusieurs questions au médecin:

- Pourquoi l'autre oeil n'était-il pas touché par ce virus?
- Est-ce que l'aspect hémorragique des larmes indiquait quelque chose dans l'oeil?
- Est-ce que elle-même et le père de J. pouvaient attraper cette infection?
- Est-ce que un traitement antibiotique allait être prescrit?

La **conjonctivite** est une infection de l'enfant et de l'adulte jeune extrêmement fréquente. L'agent des conjonctivites est viral, bactérien, intracellulaire strict comme *Chlamydiae*. Les conjonctivites doivent être séparées des infections plus sérieuses, les **kératites** ou iritis. Les éléments distinctifs sont l'existence dans les kératites d'une inflammation diffuse de l'oeil, d'un écoulement lacrymal excessif, d'une baisse de l'acuité visuelle, de douleurs orbitaires et d'une photophobie. Quand la conjonctivite est isolée, elle est souvent due à *H. influenzae* (42%), à adenovirus (22%) et à *S. pneumoniae* (12%); dans une minorité de cas, environ 3% elle est due à un pneumocoque.

Les seuls éléments distinctifs entre conjonctivite virale à adénovirus et conjonctivite bactérienne sont les suivants: en cas d'atteinte virale sont associés des signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (jusqu'à la moitié des cas dans certaines études), une hyperplasie des follicules lymphoïdes sous

conjonctivaux, et une hyperhémie de la conjonctive voire une hémorragie sous conjonctivale. De plus la conjonctivite «hémorragique» est presque exclusivement liée à un adénovirus. Les conjonctivites à adénovirus peuvent s'accompagner pour trois quart des patients d'une kératite superficielle, d'une infiltration de la couche cornéenne sous-épithéliale. Cette kératite est responsable d'une vision floue. Ces kérato-conjonctivites à adénovirus s'accompagnent d'une lymphadénopathie pré-auriculaire. Par conséquent sur les données cliniques seules, le médecin est capable de faire un diagnostic correct.

Les organismes contaminent l'oeil probablement par contact manuel. Plus rarement les agents infectieux sont introduits dans l'oeil par l'intermédiaire des gouttelettes respiratoires. Les infections sévères de la portion antérieure de l'oeil sont dues à Herpès virus simplex (HSV), *Pseudomonas aeruginosa* et dans les pays en voie de développement à *Chlamydiae trachomatis*. L'Herpès simplex et le virus de la varicelle sont responsables de lésions vésiculaires de la paupière en plus des lésions habituelles de conjonctivite. Il n'y a pas d'autre élément de distinction entre conjonctivite à adénovirus et à Herpès virus. 50% des infections oculaires à HSV se compliquent de kératite, représentant la cause la plus fréquente d'ulcère cornéen sévère des enfants américains. Néanmoins, les kératites herpétiques sont une cause moins fréquente de cécité que les traumatismes. En raison de la gravité des lésions de kératoconjonctivite herpétique et de la possibilité de rechute, ces patients doivent être pris en charge par un ophtalmologiste. Une kératoconjonctivite touche 4% des enfants atteints de varicelle. Comme le virus colonise la peau après être passé dans la circulation générale, les vésicules présentes sur l'aile du nez traduisent une atteinte oculaire; cette localisation des vésicules traduisent une atteinte de la branche naso-ciliaire de la première division du nerf trijumeau.

Le traitement symptomatique des conjonctivites à adénovirus comprend le nettoyage de l'exsudat avec un coton imbibé de sérum physiologique, et une oeillère antalgique. On ne dispose pas en pratique courante de thérapeutique active contre l'adénovirus. Chez les patients suspects de conjonctivite bactérienne, les collyres antibiotiques (polymyxine et bacitracine) prescrits quatre fois par jour permettent une disparition plus rapide qu'avec un placebo. Les autres préparations utilisables sont à base de gentamycine, de tetracycline ou d'erythromycine.

L'infection oculaire herpétique est traitée par idoxuridine, trifluorothymidine, vidarabine et acyclovir. Les données disponibles suggèrent que la grande majorité des ulcères cornéens herpétiques se résolvent avec le traitement par trifluorothymidine en deux semaines. Idéalement, les traitements antiviraux nécessitent une application locale toutes les heures ou toutes les deux heures.

Après trois jours, les symptômes de J. avaient disparus. Le médecin retirait l'oeillère, et ne donnait pas de traitement complémentaire. Si le diagnostic initial avait été erroné, un nouvel examen oculaire aurait été nécessaire à la recherche de lésions herpétiques, ou d'une conjonctivite bactérienne nécessitant un collyre antibiotique.

CAS 6. LYMPHADENITE CERVICALE

M. est une jeune femme caucasienne de 18 ans ayant toujours habité Minneapolis. Sa famille et elle même ont toujours été en bonne santé, d'ailleurs, aucun membre de sa famille n'a été hospitalisé. Six semaines après son arrivée à l'université du Wisconsin, elle se plaignait d'une gêne pharyngée, d'une petite fièvre. Le soir même, en se couchant, elle remarquait une petite tuméfaction tendue, à l'angle de la mâchoire. Le lendemain, en se levant, la tuméfaction avait atteint la taille d'une noix, était plus tendue, et elle se sentait plus fiévreuse, bien que sa température soit restée stable. Au service médical, le médecin dit à M. qu'un prélèvement pharyngé puis une culture et quelques examens sanguins étaient nécessaires avant de débuter le traite-

ment.

Le médecin ajouta qu'il s'agissait d'une lymphadénite cervicale, et que le prélèvement recherchait la présence de Streptocoques du groupe A, agent étiologique le plus probable. Les examens sanguins permettaient de faire une numération globulaire et la recherche d'antigènes antistreptococciques.

A l'audition de ces conclusions, les parents de M. se posaient plusieurs questions:

- **Était-ce une maladie menaçant le pronostic vital?**
- **S'agissait-il d'un cancer?**
- **Pourquoi avait-on besoin de test sanguins?**
- **Le médecin pouvait-il prescrire un traitement antibiotique?**

L'adénite cervicale, une infection des ganglions cervicaux peut être due à différents agents microbiens. Comme ces ganglions reçoivent le drainage provenant d'une part de la cavité buccale, des gencives, du pharynx postérieur, d'autre part de la face, de la joue et du nez, on comprend que de nombreux agents puissent être responsables d'une adénite. En fonction de la nature de l'agent infectieux, l'infiltration cellulaire ganglionnaire peut comporter des polynucléaires neutrophiles, des histiocytes ou des lymphocytes. Le tableau 64.2 donne la liste des agents responsables de lymphadénites cervicales. En général, les infections bactériennes sont limitées à un ganglion cervical, dont le centre est nécrosé (processus de suppuration). A l'inverse, les infections virales des ganglions cervicaux sont rarement localisées dans une seule région comme le cou; à la palpation, les autres groupes ganglionnaires apparaissent souvent gonflés. De

Tableau 64.2 Agents des lymphadénites

Agents	Lymphadénopathie généralisée	Adénopathie cervicale isolée	Suppuration
Bactériens			
Streptococcus pyogenes, groupe A	+	+	+
Staphylococcus aureus	0	+	+
Mycobactéries atypiques	0	+	+
Corynebacterium diphteriae	0	+	0
Mycobacterium tuberculosis	+	+	+
Brucella sp.	+	0	0
Fransciella tularensis	0	+	+
Anaérobies stricts	0	+	0
Yersinia pestis	0	+	+
Agent de la maladie des griffes du chat	0	+	+
Pseudomonas pseudomallei	0	+	+
Viral			
Rougeole	+	0	0
Rubeole	+	0	0
EBV	+	0	0
Adénovirus (groupe 3 et 7)	0	+	0
Herpes simplex	0	+	0
Cytomegalovirus	+	0	0
oreillons	0	0	0
VIH	+	0	0
Fungique			
Histoplasma capsulatum	+	0	0
Coccidioides immitis	+	+	0
Aspergillus sp.	0	+	0
Parasitaire			
Toxoplasma gondii	+	0	0
Trypanosoma brucei	+	0	0

plus, seules les infections bactériennes donnent une suppuration.

Face à une lymphadénite cervicale, l'approche du médecin doit prendre en considération des éléments épidémiologiques. Quand on regarde le tableau 64.2, il est clair qu'une multitude d'agents peuvent être responsables de lymphadénite. Certains agents ne se rencontrent que dans certaines parties du monde (trypanosomiase dans les pays tropicaux, *Pseudomonas pseudomallei* en Asie du sud est). Les autres informations importantes sont la notion de contact avec un animal (permettant le diagnostic de tularémie de peste ou de maladie des griffes du chat), ainsi que le statut d'immunisation vis à vis des infections virales, rougeole, rubéole et oreillons.

Dans l'observation présentée, la tuberculose, une cause fréquente de lymphadénite cervicale peut être exclue. La tuberculose ganglionnaire touche les individus atteints de tuberculose pulmonaire qui inoculent la cavité buccale au cours d'efforts de toux. Plus rarement, l'infection est acquise en buvant du lait contaminé par *Mycobacterium tuberculosis*. Sur le continent américain la grande majorité des cas d'infection à *M. tuberculosis* touchent les individus récemment immigrés (mis à part les sujets infectés par le VIH). En conséquence, une adénite à *M. tuberculosis* était improbable pour des raisons épidémiologiques. De plus la rapidité de l'évolution initiale du gonflement est un argument supplémentaire contre cette hypothèse tuberculeuse.

Dans le cas de M., les agents étiologiques suspectés en premier sont *S. pyogenes* (streptocoque du groupe A), *S. aureus* et le virus d'Epstein-Barr. Les sujets atteints d'infection à virus d'Epstein-Barr ont en général des douleurs pharyngées, de la fièvre et un gonflement cervical. De plus approximativement la moitié des patients présentent des céphalées, une anorexie sévère, un malaise général et des douleurs musculaires. Comme on pouvait s'y attendre, les adénites cervicales à virus d'Epstein-Barr sont bilatérales, le virus n'ayant pas tendance à infecter un seul coté du pharynx.

Les examens demandés par le médecin comprenaient la recherche d'anticorps antistreptococciques. Ces anticorps sont présent dans 90% des cas. Ils peuvent être absents au début des symptômes, ils faut savoir répéter leur recherche deux semaines plus tard si ils sont absents. La majorité des adénites cervicales bactériennes se traduisent par les mêmes symptômes que M. : atteinte unilatérale d'un ganglion cervical avec peu de signes d'atteinte des voies respiratoires supérieures. L'agent le plus fréquent est un streptocoque du groupe A ou *S. aureus*. Un élément diagnostic supplémentaire est la recherche positive du streptocoque du groupe sur les prélèvements pharyngés. L'aspiration à l'aiguille de l'adénopathie (suppurée ou non) est un moyen ultime de faire le diagnostic. En conséquence, un médecin prudent donnera un traitement antibiotique actif contre les deux germes. La découverte d'un streptocoque sur les prélèvements de gorge implique un traitement d'au moins dix jours, pour éradiquer complètement le streptocoque et pour éviter les séquelles.

LECTURES CONSEILLÉES

Brook I. Microbiology of retropharyngeal abscesses in children. Am J Dis Child 1987;141:202.

Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, Watkins JM, Fairlough DL, Clyde WL, Denny FW. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. N Engl J Med 1982; 306:1377.

Meyerhoff WL, Giebink GS. Pathology and microbiology of otitis media. Laryngoscope 1982;92:273.

Peter G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. N Engl J Med 1977;297:311, 365.
Schlossberg D. Infections of the head and neck. New York: Springer Verlag, 1987.
Siegel JD. Eye infections encountered by the pediatrician. Pediatr Infect Dis 1986;5:741.

Maladies sexuellement transmissibles

65

Pénélope J. Hitchcock

Pour une revue détaillée des différents agents responsables de maladies sexuellement transmissibles, on peut se reporter aux chapitres 14 (gonococcie), 24 (syphilis), 26 (*Chlamydiae*); 37 (VIH), 39 (végétations vénériennes), 40 (Herpès), 54 (gale).

Malgré leur diversité, les maladies sexuellement transmissibles (MST) constituent un groupe d'affections relativement bien défini, débutant le plus souvent par un épisode aigu suivi d'une phase chronique. Elles sont placées en première position parmi les maladies infectieuses, si l'on considère l'ensemble des préjudices physiques, psychologiques et économiques qu'elles provoquent chez l'homme.

Les agents des MST sont extrêmement variés (cf Tableau 65.1); ils comprennent des représentants de groupes aussi différents que les cocci pyogènes (gonococcie), des spirochètes (*Treponema pallidum* pour la syphilis), des bacilles gram-négatifs de culture difficile (*Haemophilus ducreyi* pour le chancre mou), des virus (herpes, papilloma virus humains, VIH), des protozoaires (*Trichomonas*) et des arthropodes (gale). Les autres agents des MST sont rencontrés beaucoup moins souvent dans les pays développés.

RENCONTRE ET PENETRATION

La majorité des agents des MST pénètrent dans l'organisme par des localisations spécifiques, au travers de l'épithélium muqueux ou pavimenteux de la paroi vaginale, cervicale, uréthrale, rectale ou oro-pharyngée. Le virus VIH est lui aussi transmis par contact sexuel, mais des dérivés sanguins contaminés ou des aiguilles souillées peuvent être source de contamination.

On peut apporter tout d'abord quelques autres éléments concernant les généralités sur les MST et leurs agents. Presque tous sont sensibles aux agents chimiques et physiques et ne sont pas retrouvés à l'état libre dans l'environnement. La plupart n'ont pas non plus de réservoir animal; de sorte que les **patients asymptomatiques** constituent le réservoir le plus fréquent. Cette distribution limitée les rend théoriquement candidat pour une éradication, mais d'énormes obstacles médicaux, sociaux et politiques empêchent d'atteindre ce but.

DIFFUSION ET MULTIPLICATION

Tous ces agents des MST ont une capacité importante à résister aux mécanismes de défenses non spécifiques de l'hôte et sont donc infectieux, c'est à dire capables d'adhérer et de pénétrer à travers les tissus avec une relative facilité. La fréquence des manifestations chroniques au cours des MST est un argument en faveur de leur capacité à provoquer des formes asymptomatiques et à échapper aussi à la réponse immune spécifique. La stratégie employée pour résister aux

IMPORTANCE DU PROBLÈME

Durant la deuxième moitié de ce siècle, une augmentation considérable des cas de MST s'est produite dans le monde entier. Ces 25 dernières années, plusieurs nouvelles MST ont été rapportées à travers le globe tandis qu'aux USA cette augmentation a été manifeste pour toutes les MST. Les adolescents et les minorités ethniques sont atteints préférentiellement. Cette année verra plus de 9 millions de cas de MST, HIV inclus, dont plus de 63% des cas auront moins de 24 ans.

Approximativement 2 millions de nouveaux cas de gonorrhée surviennent chaque année aux USA, pour un coût physique, émotionel et social considérable (Tableau 65.2). Le coût de la gonorrhée, à elle seule, est estimé à 1 billion de dollars par an, dont 25% des cas sont des adolescents. Il faut y ajouter l'augmentation de la résistance aux antibiotiques en progression cette dernière decade. L'opinion publique est actuellement sensibilisée à une importante progression des infections à *Chlamydia*, avec par exemple une incidence annuelle pour les USA de 4 million de cas.

Tableau 65.2. Maladies sexuellement transmissibles : dimension du problème

Gonorhée - *Neisseria gonorrhoeae*	Infections chlamydiennes - *Chamydia trachomatis*	Maladie Inflammatoire Pelvienne (MIP)	Syphilis- *Treponema pallidum*
Environ deux millions de nouveaux cas par an Globalement, légère diminution de l'incidence, mais augmentation chez les adolescents noirs; 25% des cas chez des adolescents Taux 30 fois plus élevés chez les noirs que chez les caucasiens Quatre nouveaux types de résistance aux antibiotiques sont apparues cette dernière décade; à peu près 10% des isolats actuels sont résistants alors que seulement 0,1% l'étaient en 1980. Coût annuel estimé 1 billion de dollars	La plus répandue des MST bactériennes; approximativement 4 millions de cas annuels. L'incidence augmente Le contrôle est rendu difficile par la fréquence des cas asymptomatiques, coût et difficultés techniques des tests diagnostiques, absence de traitement en dose unique, et échec des tentatives de convocation du partenaire. Coût global annuel estimé à plus de 2,8 billions de dollars.	Approximativement 1million de cas chaque année, dus à un traitement abent ou insuffisant d'infections gonococciques et chlamydiennes. Responsable de 15-30% des infertilités et 50% des grossesses extra-utérines (les deux étant en augmentation) Coûts globaux annuels estimés supérieurs à 4,2 billions de dollars.	En 1990, plus de 52 000 cas primaires ou secondaires furent reportés La syphilis reste infectieuse à un haut niveau depuis plus de 40 ans L'augmentation est concentrée dans la population noire des deux sexes; avec des taux 50 fois plus élevés que chez les caucasiens L'augmentation observée chez les femmes contribue à une augmentation au quintuple des cas de syphilis congénitale depuis 1983

Herpes Génital- Herpes Simplex Virus (HSV) I et II	Chancre mou- *Haemophilus ducreyi*	Végétations vénériennes- Papillomavirus humain (PVH)	SIDA-Virus de l'Immunodéficience Humaine(VIH)
Approximativement 30 millions d'américains infectés; 500 000 nouveaux cas par an Les consultations pour herpes génital ont augmenté d'un facteur 7 entyre 1966 et1989 Coût annuel approximatis 68 millions	En 1990, 2653 cas furent reportés Augmentation de plus de 500% dans les années 1980; légère diminution en 1990	On estime à 24 à 40 millions de patients infectés Approximativement 1/2-1 milion de nouveaux cas annuels Les consultations pour végétations vénériennes ont augmenté d'un facteur 7 entre 1966 et 1987; actuellement, elles diminuent	Approximativement, 180 000 cas de SIDA dans les 10 premières années de l'épidémie; 1-1,5 million de personnes sont infectés par le VIH 56 000-71 000 nouveaux cas de SIDA envisagés en 1991 L'augmentation des cas de SIDA est maintenant supérieur chez la femme En projection, le SIDA apparait compter parmi les 5 causes les plus importantes de mortalité chez les femmes de 15-44 ans pour la fin de 1991

la plus élevée survient chez les femmes en période d'activité sexuelle, qui ont approximativement une chance sur huit de développer une MIP

Pathobiologie

Les événements qui conduisent à la MIP ne sont pas parfaitement compris. Il est probable que dans la majorité des cas, une infection ascendante survienne gagnant ainsi le haut appareil génital. Un certain nombre de cas progresseront vers la séquelle chronique. La majorité des cas, est dûe à la transmission sexuelle de *Neisseria gonorrheae* ou de *Chlamydia trachomatis*, et survient après une cervicite ou une urétrite. Les autres micro-organismes «endogènes», qui ont été incriminés à l'origine d'une MIP, comprennent *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, et un certain nombre de bactéries aérobies ou anaérobies. Ces bactéries sont considérées comme endogènes parcequ'elles sont souvent isolées à partir du bas appareil génital en l'absence de toute maladie. Peu de choses sont connues quant à la pathogénie de ces infections. Dans beaucoup de cas, un épisode initial de MIP gonococcique ou chlamydienne est suivi par des épisodes de MIP causées par des micro-organismes endogènes. La pathogénie des MIP chlamydiennes ou gonococciques, ainsi que leurs manifestations cliniques, résulte probablement autant de la réponse inflammatoire non-spécifique à l'invasion due aux dommages tissulaires, que de la réponse spécifique immune au gonocoque ou aux *Chlamydiae*. Certains **facteurs anatomiques** semblent importants dans la pathogénie de la MIP gonococcique ou chlamydienne :

- le **col utérin** : l'infection cervicale gonococcique ou chlamydienne peut endommager le canal endo-cervical, détruire le mucus résidant et permettre ainsi l'ascension de ces pathogènes ainsi que celles des micro-organismes endogènes.
- Une augmentation dans la taille d'une **zone d'ectopie** (extention de l'épithélium cylindrique à la partie de l'ecto-cervix) peut entraîner une susceptibilité augmentée à ces organismes, parce que ces cellules sont préférentiellement des sites d'attachement et d'invasion. Les modifications de la zone d'ectopie relatives à l'âge, le mucus cervical et les mécanismes de défense de l'hôte, peuvent jouer un rôle déterminant dans le passage à la chronicité des infections du bas appareil génital, et dans la diffusion vers l'endomètre et les trompes de Fallope.

D'autres défenses de l'hôte sont probablement utiles pour prévenir la diffusion centripète de ces micro-organismes. Elles incluent : a) les mouvements ciliaires tubaires (uni-directionnels en direction de l'utérus; b) le flot, l'écoulement du mucus dans la lumière tubaire (en direction de l'utérus); c) les contractions du myomètre pendant les règles (entraînant la desquamation de l'endomètre).

Certains facteurs hormonaux apparaissent importants dans la pathogénie de la MIP. Les **contraceptifs oraux** pourraient augmenter le risque d'infections cervicales. Expérimentalement, à la fois les oestrogènes et la progestérone ont été rapportées comme facilitant le déclenchement et la pérénité d'une affection chlamydienne; quoiqu'il en soit, les contraceptifs oraux diminuent la pénétrabilité du mucus cervical, interférant ainsi avec l'ascendance de l'infection. Les contraceptifs oraux augmentent aussi la taille de la zone cervicale d'ectopie, qui est un site d'attachement pour les *Chlamydiae* et le gonocoque. La majorité des cas de MIP gonococciques, surviennent dans les 7 jours après le **début des règles**; Les modifications hormonales liées au cycle menstruel, peuvent conduire à des modifications du mucus cevical, permettant le passage des micro-organismes, particulièrement lorsque le niveau des oestrogènes est élevé et celui de la progestérone relativement bas. Le reflux de sang infecté, à l'occasion de contractions utérines menstruelles, peut aussi permettre une porte d'entrée infectieuse dans les trompes de Fallope.

MIP GONOCOCCIQUE

Parmi les souches de gonocoque, la capacité d'induire une MIP n'est pas distribuée également. Les souches porteuses d'une **proteine majeure de membrane externe** appelée **IB,** sont plus souvent impliquées. Ces données sont issues d'études sur les interactions entre le gonocoque et des explants de trompes de Fallope (chapitre 14). En présence de la bactérie, la motilité des cellules ciliées est ralentie, puis disparait. Ces cellules sont apparemment, sélectivement décapées de la surface de l'epithelium, par l'action toxique du lipopolysaccharide (LPS) ou des fragments de muréine. La bactérie adhère ensuite aux cellules non ciliées de l'epithelium via les pili et la proteine majeure de membrane de type II, puis induit la phagocytose. Le gonocoque est capable de se multiplier à l'intérieur des phagosomes, puis migre à la partie basale des cellules atteignant ainsi le sous-épithelium pour y causer l'inflammation.

La réponse inflammatoire à l'infection gonococcique est médiée par un certain nombre de facteurs solubles. Une partie des dommages causés aux cellules ciliées est due à l'action du **tumor necrosis factor** (TNF), qui est libéré à partir des explants de trompes de Fallope après incubation avec des gonocques vivants ou seulement avec leur LPS. Les souches provoquant des MIP suscitent la formation de la **fraction C5a du complément**, qui est chimiotactrice pour les neutrophiles. Des arguments expérimentaux suggèrent que ces germes sont capables d'être «protégés» dans la partie haute du tractus génital une fois «recouverts» d'anticorps et de compléments, incapables de les éliminer.

MIP CHLAMYDIENNE

Les différentes étapes de l'infection comprennent tout d'abord l'adhésion des micro-organismes aux cellules, probablement par l'intermédiaire d'une interaction ligand récepteur, mais ceci n'a pas encore été confirmé; la protéine majeure de membrane externe chlamydienne apparaissant impliquée dans ces interactions. Les micro-organismes induisent ensuite de manière active leur internalisation par un processus appelé **endocytose médiée par le parasite.** La fusion phagolysosomiale ne se produit pas, probablement par l'intervention de certains composants des **corps élémentaires** (la forme infectieuse de ces micro-organismes) non encore définis. Les phagosomes contenant les *Chlamydia* sont dénommés inclusions, et sont visibles dans les préparations histologiques à l'intérieur de ces phagosomes; les corps élémentaires pour leur part se différencient en **corps réticulés** (la forme métabolique de ces micro-organismes). Le cycle de réplication complet est décrit en détails au chapitre 26.

Seule une partie des corps élémentaires à l'intérieur de l'inclusion va se différencier; ce point ayant une signification clinique tout à fait particulière pour les raisons qui suivent. On ne sait pas si les corps élémentaires résiduels sont infectieux, mais il est probable qu'ils sont résistants aux antibiotiques bactériostatiques comme les tétracyclines; ainsi ils pourraient représenter une forme latente, responsable des échecs du traitement et des rechutes. A la fin du cycle, les corps réticulés se réorganisent en nouveaux corps élémentaires et sont libérés de la cellule hôte pouvant ainsi infecter les cellules adjacentes.

Les infections chlamydiennes sont caractérisées par une réponse lymphomonocytaire plus importante qu'au cours des gonococcies, mais des neutrophiles sont cependant visibles surtout dans les premières phases de la réponse inflammatoire. Les séquelles chroniques de la maladie chlamydienne sont probabalement dues à l'immunité à médiation cellulaire. Une protéine de surface de ce micro-organisme, d'un poids moléculaire de 57 kDa, est une protéine de choc thermique, cible antigénique potentielle pour une réaction d'hypersensibilité retardée. Lors des études épidémiologiques, des titres d'anticorps extrêmement élevés dirigées contre cette protéine ont été mis en évidence, et corrélés aux obstructions tubaires, qui sont une des séquelles à long terme, de la MIP.

Co-infection gonocoque-*Chlamydia*

La prévalence élevée des co-infections gonocoque-*Chlamydia* ont conduit à recommander un traitement actif sur les deux agents infectieux (voir le chapitre traitement). Expérimentalement, la présence d'une infection gonococcique facilite la réplication chlamydienne dans l'épithélium cervical selon un facteur 100. Il a été proposé que l'endocytose médiée par le parasite, altère la structure de surface des cellules épithéliales non ciliées; le «premier pathogène» permettant ainsi la pénétration du second.

Vaginose bactérienne et MIP

La **vaginose bactérienne** (VB) est un déséquilibre asymptomatique ou modérément symptomatique, accompagné de la disparition du lactobacille (en particulier les espèces produisant du peroxyde d'hydrogène) et associé à une augmentation d'un certain nombre d'espèces bactériennes comprenant *Garnerella vaginalis*, des streptocoques anaérobies, différentes espèces de *Bacteroides* et des mycoplasmes génitaux. Le fait que la VB prédispose les patientes à une MIP polymicrobienne reste non démontrée. A l'heure actuelle, aucun facteur dépendant de l'hôte capable d'augmenter la susceptibilité à la maladie inflammatoire pelvienne n'a été identifié; une exception possible étant l'implantation d'un dispositif intra-utérin (DIU). Il semble probable que les DIU augmentent le risque de VB, en inhibant les mécanismes qui éliminent les bactéries du haut appareil génital de la femme. Récemment, il a été suggéré que la VB augmente le risque de rupture prématurée des membranes et de prématurité.

Facteurs de risques pour la MIP

Le rôle du comportement sexuel dans le développement de la MIP et de ses séquelles, n'est pas encore bien comprise. Quoi qu'il en soit, la présence de partenaires sexuels multiples, la précocité du premier rapport sexuel, la haute fréquence des rapports sexuels, la douche vaginale, et un rythme élevé d'acquisition de nouveaux partenaires sexuels dans les trente jours avant le développement de la MIP, apparaissent comme des facteurs de risques. Les comportements sexuels à hauts risques et une prévalence élevée de maladies sexuellement transmissibles sont fréquents chez les adolescents et les adultes jeunes; ainsi, ces groupes ont une plus grande incidence de MIP. Certains facteurs de risques biologiques changent aussi avec l'âge, particulièrement : de faibles titres d'anticorps protecteurs, de larges zones d'ectopie cervicale qui peuvent faciliter l'adhésion des pathogènes et l'ascension du mucus cervical, permettant ainsi l'ascension du pathogène. Les différences dans l'incidence de la MIP selon les groupes ethniques, sont plus faibles que dans les infections du bas appareil génital. Cette observation va à l'encontre de l'assertion selon laquelle, la race est un facteur prédictif de mauvais comportement, en terme de prévention de la santé. Le faible statut socio-économique est probablement un meilleur marqueur pour un haut risque sexuel, conduisant à une plus forte prévalence de MST et de MIP dans ces groupes de population. Les pratiques contraceptives influencent aussi l'occurrence de la MIP. L'usage de DIU augmente moins le risque de complications, particulièrement dans les premiers mois après leur mise en place. Au contraire des DIU, l'usage combiné des contraceptifs oraux œstro-progestatifs et de méthodes de protections cervicales, est légèrement protecteur. Les méthodes contraceptives à type de «barrière», devraient ainsi être recommandées, plutôt que les dispositifs intra-utérins, particulièrement chez les jeunes nullipares, surtout si ces dernières ont une sexualité active, avec plus d'un partenaire. En outre, il a été de nombreuses fois montré, que la douche vaginale est associée avec la MIP.

La MIP aboutit à l'infertilité et à la grossesse ectopique dans un certain nombre de cas. Leur fréquence exacte est inconnnue; des estimations ayant

Le rôle des fournisseurs de soins est partie intégrante du programme de prévention et de contrôle des MST. Actuellement, peu de filières d'études médicales ont insisté l'expérience à acquérir en matière de MST. Idéalement, une approche intégrant une pratique, des comportements, de l'épidémiologie, de la clinique et de la biologie serait plus efficace.

Les bonnes nouvelles sont que même si chaque MST est caractérisée par des enjeux diagnostiques, thérapeutiques et de prévention propres, toutes les MST (par définition) présentent un mode commun de contamination. L'arrêt de la transmission et de la progression des MST pourrait être accompli de manière plus efficace, par des approches comportementales. Des champs importants pour ce type d'intervention comprennent les pratiques sexuelles et contraceptives, les schémas concernant le changement et la sélection des partenaires, les substances utilisées et l'attitude des acteurs de santé.

Bien qu'une recherche plus intensive soit nécessaire pour identifier à la fois les comportements «cibles» et les interventions efficaces pour ces populations hétérogènes, notre compréhension actuelle nous a permis d'aller de l'avant, quoiqu'en attente de résultats, qui seront issus d'études en cours ou à venir. Des actions sur les comportements, centrées sur la diminution du nombre des partenaires, l'utilisation de méthodes de barrière et chez certaines populations, le retard du début de l'activité sexuelle, sont en cours d'évaluation. Il est intéressant de noter que le rôle des acteurs de santé est dans une position particulière, comme dans le cas des vaccinations, où le facteur le plus important, déterminant dans l'usage de la vaccination, est la prescription du médecin. Des études anciennes ont montrées que les acteurs de santé apparaissent comme un composant critique en terme de délivrance d'informations, particulièrement pour les adolescents.

Comme déjà mentionné, les populations cibles comprennent les adolescents, mais aussi tous les groupes constitués d'individus qui ont des partenaires multiples (c'est à dire plus que 10 durant leur vie sexuelle). L'utilisation de la télévision commerciale, de campagne de «marketing social» (information sur les préservatifs) peut-être efficace. Cependant, considérant l'impact limité des campagnes traditionnelles du service public, une approche positive des risques encourus en termes sexuels présentée par voie de télévision ou de cinema, pourrait être plus efficace et représentérait un moyen rentable en terme de coût, pour influencer et maintenir le changement des comportements, comme cela fut le cas au cours des campagnes pour favoriser l'usage des ceintures de sécurité ou pour diminuer la consommation de cigarettes. En conclusion, l'épidémie de MST est un problème complexe, à multiples facettes, qui impose des approches elles aussi à multiples facettes, pour la prévention et le contrôle. Les vaccinations, le diagnostic, la thérapeutique, les acteurs de santé et les interventions sur les comportements, joueront chacun pour leur part, un rôle important dans l'accomplissement de ces buts tous reliés entre eux.

LECTURES CONSEILLÉES

Hitchcock PJ, Wasserheit JN, Harris JR, Holmes KK. Sexually transmitted diseases in the AIDS era: development of STD diagnostics for resource-limited settings in a global priority. Sex Transm Dis 1991;18:133-135.

Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, et al., eds. Sexually transmitted diseases. New York: McGraw Hill, 1990.

NIAID Expert Committee on Pelvic Inflammatory Disease. Pelvic inflammatory disease: research directions in the 1990s. Sex Transm Dis 1991; 18:46-64.

Wasserheit JN. Epidemiological synergy: inter-relationships between HIV infection and other STDs. In: Chen L, Segal S, Sepulveda J, eds. AIDS and reproductive health. New York: Plenum Press, 1992.

Infections chez les immunodéprimés

66

William G. Powderly

Un individu est considéré comme immuno-déprimé lorsqu'il est atteint, soit d'un dysfonctionnement des défenses spécifiques d'un organe ou d'un système donné, soit d'anomalies systémiques de l'immunité humorale ou cellulaire. Dans la majorité des cas, il est possible de prévoir le type d'infection que chaque patient est susceptible d'acquérir, en fonction de l'atteinte de ses mécanismes de défense. Cependant, lorsque le déficit immunitaire est général et intense, le patient peut être sujet à un éventail très large d'infections; certaines pouvant survenir de manière concomitante.

L'étude des événements consécutifs à l'altération de ces défenses nous donne l'opportunité de comprendre de nombreuses facettes du fonctionnement normal des mécanismes de défense. Et finalement, notre approche de l'importance relative des immunités cellulaire ou humorale dérive des observations des patients atteints de déficits immunitaires. Ainsi, il a été remarqué que les patients atteints d'agammaglobulinémie sont particulièrement sensibles aux bactéries extra cellulaires responsables d'inflammation aiguë, alors que ceux qui ont une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire sont plus facilement atteints par des virus, des champignons, ou des mycobactéries, et d'autres agents intracellulaires entraînant des maladies chroniques. L'importance de la nécessité pratique de comprendre les facteurs de risques associés aux déficits des systèmes de défenses contre les micro-organismes invasifs, ne doivent pas être sous estimée. Les affections opportunistes occupent une place très importante dans la médecine moderne, essentiellement parce que de nombreuses avancées technologiques majeures en thérapeutique s'accompagnent d'une destruction des mécanismes de défense d'origine iatrogène.

Dans la majorité des cas, les infections des patients immuno-déprimés sont causées par des agents infectieux réputés pathogènes. Cependant, les cas d'immuno-dépression particulièrement sévère «ouvrent la porte» à des infections causées par des micro-organismes qui ne sont normalement pas considérés comme virulents, notamment de nombreux membres de la flore normale ou environnementale. A l'extrême, des cas très rares d'infections des valves cardiaques ou d'autres organes vitaux ont été rapportés par des champignons (dans leur forme mycélienne) ou même par des algues ! Il faut noter, à ce propos, combien la définition de la virulence doit tenir compte, non seulement des propriétés objectives de l'agent pathogène, mais aussi de l'état de susceptibilité du patient.

Ce chapitre récapitulera les conséquences des facteurs de risques mentionnés tout au long du livre. Mais ici, nous les présenterons selon les différents types d'anomalies des mécanismes spécifiques de défenses.

CAS CLINIQUE

Une jeune fille de 17 ans, admise à l'hôpital pour fièvre et contusions, fut finalement diagnostiquée comme atteinte d'une leucémie aiguë myéloblastique. La rémission fut obtenue par un traitement chimiothérapique, puis une transplantation de moelle allogénique fut tentée dans l'espoir d'obtenir une guérison. Cinq jours après la transplantation, son taux de globules blancs était «indétectable», les deux jours suivants elle devint fébrile. Les hémocultures furent alors prélevées et s'avérèrent positives pour Escherichia coli. *La réponse au traitement antibiotique fut bonne et la défervescence rapide.*

Huit jours plus tard, elle fut de nouveau fébrile et les hémocultures positives à Candida albicans. *Malgré un traitement antifongique, elle demeura fébrile pendant quatre jours, mais la défervescence fut rapide après ablation d'un cathéter intraveineux implanté au niveau de la sous-clavière (qui avait nécessaire à l'administration de médicaments intraveineux). A cette époque (19 jours après la transplantation) les globules blancs commencèrent à réapparaître dans la circulation, indiquant que le greffon de moelle implanté commençait à prendre et à assurer certaines de ses fonctions physiologiques.*

Trente et un jours après la transplantation elle se plaignit de souffle court, une radiographie pulmonaire montra une pneumopathie diffuse. Pneumocystis carinii *fut retrouvée lors de l'examen de la biopsie pulmonaire. Un traitement comprenant l'association trimethropime/sulfamethoxazole fut démarré avec une réponse lente à cette thérapeutique. La patiente quitta l'hôpital deux mois après la transplantation, mais dix jours plus tard elle développa des vésicules douloureuses d'herpès cutané. Elle se porta bien pendant les trois mois suivant, malgré le développement à minima d'une maladie de type «greffon contre l'hôte». Elle retourna à nouveau à l'hôpital 5 mois après sa transplantation dans un contexte de fièvre et de troubles respiratoires. L'examen clinique et la radiographie pulmonaire révélèrent une pneumonie lobaire,* Streptococcus pneumoniae *fut mis en évidence à la fois dans l'expectoration et les hémocultures. Elle répondit bien à la pénicilline et demeura en bonne santé par la suite.*

Les patients qui ont subi une transplantation de la moelle osseuse représentent «un exemple caricatural» des anomalies profondes observées lorsque les défenses normales de l'organisme sont altérées et qu'elles prédisposent aux infections. Par exemple, la destruction des barrières anatomiques sous l'effet des radiations ou des chimiothérapies, causent des ulcérations cutanées ou muqueuses qui fournissent des sites d'entrée pour des micro-organismes invasifs. La neutropénie sévère est caractéristique de la période immédiatement post-transplantation, et bien que l'apparition des granulocytes commence la troisième semaine après la transplantation, des anomalies qualitatives persistent pendant quelques temps. La fonction d'immunité cellulaire, qui dépend directement des cellules T et des macrophages du donneur, demeurent anormales pendant plusieurs mois. Cette réponse cellulaire est aussi inhibée par l'usage nécessaire de thérapeutiques immuno-suppressives afin de traiter les réactions du greffon contre l'hôte. Même si les taux sanguins d'IgG et d'IgM peuvent revenir à la normale après quatre à cinq mois, la fonction des cellules B reste perturbée et les taux spécifiques d'anticorps contre certains micro-organismes comme le pneumocoque peuvent demeurer insuffisants pendant plusieurs années. A l'aide de l'exemple de ce cas clinique, nous allons passer en revue les modifications survenant à la suite d'anomalies spécifiques des défenses de l'organisme et leurs conséquences.

ANOMALIES DES DÉFENSES LOCALES

Nous sommes protégés par des barrières à la fois mécaniques et biochimiques, réalisées par l'intervention des membranes muqueuses ou cutanées d'une part, et par la présence d'une flore commensale normale d'autre part. Une brèche dans ces barrières locales mécaniques peut survenir comme conséquence de manoeuvres instrumentales (c.a.d, une cathéterisation intraveineuse ou urinaire) d'actes chirurgicaux, de brûlures ou le l'usage de drogues. Dans ces circonstances, les

Tableau 66.1. Causes fréquentes de déficience et leurs conséquences.

Fonction atteinte	Micro-organismes fréquemment impliqués	Localisations généralement concernées
Barrière		
Tégument	Cocci pyogènes, bactéries entériques	Peau, tissu conjonctif sous-cutané
Flore microbienne normale	Cocci pyogènes, bactéries entériques, *Clostridium difficile, Candida albicans*	Peau, intestin
Fonctions phagocytaires		
Chimiotactisme	*Staphylococcus aureus*, bactéries entériques	Peau, tractus respiratoire
Neutropénie	*Staphylococcus aureus*, bactéries entériques	Peau, tractus respiratoire
Desctruction microbienne	*Staphylococcus aureus, Aspergillus*	Peau, abcès viscéraux
Fonctions humorales		
Hypogammaglobulinémie	Bactéries pyogènes	Toute localisation
Déficit en IgA	Bactéries pyogènes	Tractus respiratoire
Absence de rate	*Pneumococcus, H. influenzae*	Septicémie
Déficit du complément :		
C1q, C2, ou C3	Bactéries pyogènes	Bactériémie, méningite
C5, C6, C7, C8, ou C9	*Neisseria*	Méningite, arthrite
Immunité à médiation cellulaire	Virus, champignons, protozoaires, bactéries intracellulaires	Toute localisation

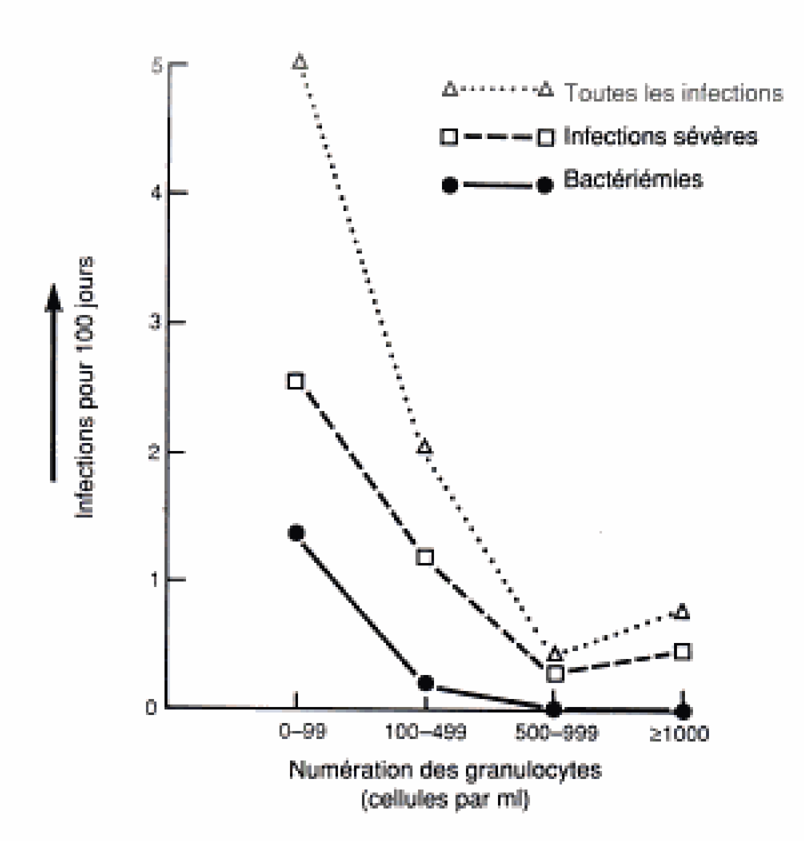


Figure 66.1. Relation entre l'incidence de l'infection et le nombre absolu de neutrophiles chez les patients atteints de leucémies aigues non lymphocytaire. l'incidence de l'infection augmente en même temps que le nombre des neutrophiles diminue.

patients. La corrélation la plus importante est observée entre le nombre de neutrophiles circulants et le risque d'infection. Le risque augmente clairement au fur et à mesure que le nombre de neutrophiles diminue (figure 66.1). Des modifications dans l'intégrité de la peau ou du tractus gastro-intestinal, souvent comme résultat d'une thérapeutique chimiothérapique ou radiothérapique, sont aussi importantes dans la pathogénie de ce type d'infections. Les organismes sont souvent originaires de la propre flore du patient, particulièrement intestinale. Des bacilles entériques Gram-négatif, ou des staphylocoques, sont les plus fréquemment rencontrés. Les thérapeutiques antibactériennes prolongées prédisposent à la colonisation par les champignons, *Candida* ou *Aspergillus*, qui sont une cause importante de sepsis fongique et de mortalité dans cette population.

évitée. Les prélèvements doivent être obtenus avant le début de la thérapeutique. Surtout, il doit exister une coordination entre les cliniciens d'une part, et les laboratoires de microbiologie d'autre part, pour garantir l'isolement et l'identification des pathogènes opportunistes. En effet, sauf avis contraire, le laboratoire de microbiologie doit considérer *S. epidermidis* comme un contaminant de la flore normale et ne pas le mentionner dans son compte-rendu.

Il est particulièrement important d'essayer de stopper le déficit immunitaire par lui-même; chaque fois que cela est possible, les causes iatrogènes doivent être supprimées. Les cathéters doivent être retirés, ou au minimum changés. Les drogues immunosupressives doivent être interrompues chaque fois que cela est possible. Chez certains receveurs de transplant, il peut être même nécessaire de permettre le rejet du transplant en interrompant la thérapeutique immunosuppressive pour permettre une réponse à l'infection appropriée de la part de l'hôte. Dans les autres cas, une thérapeutique de substitution peut être efficace. L'administration passive d'immunoglobulines diminue l'incidence des infections chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie. Les transfusions de granulocytes peuvent apporter un bénéfice à certains patients granulocytopéniques avec une infection réfractaire de type bactérie gram-négatif.

Des procédures de type préventif sont aussi importantes dans les soins apportés à ces patients. Des procédures simples, comme les soins apportés dans l'utilisation et la mise en place de cathéters, un lavage des mains soigneux, et des techniques de diagnostic appropriées peuvent réduire l'incidence des infections opportunistes acquises à l'hôpital. Certains vaccins (comme ceux contre le virus de la grippe ou le pneumocoque) peuvent être d'un certain bénéfice. Il est essentiel de se rappeler que les vaccins vivants doivent être administrés avec beaucoup de précautions chez les patients immunodéprimés, parce que les virus atténués peuvent être la cause de maladies sévères chez ces patients. La prophylaxie antibiotique est rarement accompagnée de bénéfice; les exceptions majeures à cette règle sont, l'utilisation de la pénicilline pour prévenir les infections pneumococciques chez les enfants atteints de drépanocytose, et les utilisations du sulfamethoxazole-trimethropime ou de la pentamidine pour prévenir les pneumopathies à *Pneumocystis* chez les patients avec déficit sévère de l'immunité cellulaire (voir Chapitre 67 sur le SIDA).

LECTURES CONSEILLÉES

Ho M, Dummer JS. Risk factors and approaches to infections in transplant recipients. In: Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. Mandell G, Douglas R, Bennet J, eds. New York: Churchill Livingstone, 1991: 2284-2291.

Rotrosen D, Fallin JI. Evaluation of the patient with suspected immunodeficiency. In: Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. Mandell G, Douglas R, Bennet J, eds. New York: Churchill Livingstone, 1991: 139-147.

Rubin RH, Young LS. Clinical approach to infection in the compromised host. 2nd ed. New York: Plenum Publishing, 1988.

Schimpff SC. Infections in the compromised host-an overview. In: Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. Mandell G, Douglas R, Bennet J, eds. New York: Churchill Livingstone, 1991:2258-2265.

Syndrome d'immunodéficience acquise

67

William G. Powderly

Il est estimé qu'en 1990, 1,5 à 2,5 millions de personnes aux États Unis ont été infectées par le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH), l'agent responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'au moins 10 millions de personnes ont été infectées dans le monde. En 1990, plus de 100 000 personnes sont mortes du SIDA uniquement aux États Unis. En l'absence d'un traitement curatif, les patients actuellement infectés développeront un SIDA et mourront finalement de ses conséquences. Dans l'intérim, ces patients infectés pourront en contaminer d'autres.

Il est difficile d'évaluer l'impact exact de cette affection. En 1990, le SIDA était, après les accidents, la seconde cause majeure de décès des hommes entre 20 et 45 ans aux États Unis. Son importance est actuellement en augmentation rapide chez les femmes. Dans certaines parties de l'Afrique, il est une cause majeure de décès des adultes jeunes (N.D.T. : en 1996, l'O.M.S. recensait 3,1 millions de nouveaux cas mondiaux, 22,6 millions de personnes vivant avec le VIH ou le SIDA et 1,5 million de décès liés au VIH/SIDA).

Le SIDA est essentiellement constitué d'éléments cliniques, qui sont des affections opportunistes ou malignes (Tableau 67.1) et qui sont toutes la conséquence de la destruction du système immunitaire causé par le VIH. Pour beaucoup d'individus infectés, le SIDA est la manifestation finale d'une infection qui a débuté beaucoup d'années auparavant; l'infection progressant de manière régulière mais inexorable. L'aspect progressif de l'infection a bien été caractérisé et il existe plusieurs moyens de classer le patient selon les différents stades (tableau 67.2). Ce chapitre décrira l'évolution typique de l'infection par le VIH selon ses stades de progression. La virologie du virus est discutée en détail au chapitre 37.

AFFECTION PRÉCOCE PAR LE VIH

J. P, un homme marié bisexuel de 26 ans, qui travaille à l'hôpital comme phlébotomiste consulte au cabinet de son médecin pour une fièvre datant d'une semaine, des adénopathies et des maux de tête. Il lui signale qu'il a eu des rapports sexuels non protégés avec un nouveau partenaire, trois semaines auparavant. A l'examen, son pharynx apparaît rouge et enflammé, il existe une polyadénopathie cervicale et une éruption maculeuse sur tout le corps.

Les symptômes de J. et les manifestations qu'il présente sont à la fois non spécifiques et extrêmement banales. L'aspect clinique pourrait être celui de nombreuses infections virales, y compris le VIH ou le virus Epstein-Barr (voir

Tableau 67.1. Maladies définissant le SIDA*

Infections bactériennes multiples ou récidivantes (2 dans une période de 2 ans) atteignant un enfant de moins de 13 ans, parmi septicémie, pneumonie, méningite, infection ostéo-articulaire, abcès profond du à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* , ou d'autres bactéries pyogènes.
Candidose oesophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
Coccidioidomycose disséminée
Cryptococcose extrapulmonaire
Cryptosporidiose chronique, avec une diarrhée supérieure à 1 mois
Infection à Cytomegalovirus
Herpes cutanéo-muqueux durant plus de 1 mois.
Encéphalopathie du VIH
Histoplasmose disséminée
Isosporidiase, avec un diarrée supérieure à 1 mois.
Sarcome de Kaposi.
Lymphome primaire cérébral.
Lymphome malin non hodgkinien à cellules B ou à phénotype inconnu, y compris le lymphome de Burkitt, et le lymphome immunoblastique.
Pneumonie interstitielle lymphoïde atteignant un enfant de moins de 13 ans.
Infections disséminées à mycobactéries (*M. tuberculosis* exclu)
Tuberculose (pulmonaire et extra-pulmonaire)
Infection à *Pneumocystis carinii*
Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Salmonellose récurrente
Toxoplasmose cérébrale
Cancer cervical invasif
Pneumonie récidivante (plus de un épisode par an)

* Chacune de ces maladies implique le diagnostic de SIDA en présence d'un argument biologique d'infection VIH.

Tableau 67.2. Classification de l'infection VIH

	Catégories cliniques		
Nombre de lymphocytes T4	**Infection aiguë ou asymptomatique**	**Symptomatique, non SIDA***	**Maladies synonymes de SIDA***
>500/mm^3	A1	B1	C1
200-499/mm^3	A2	B2	C2
<200/mm^3	A3	B3	C3

* comprend des patients ayant des manifestations telles que candidose orale, dysplasie cervicale, leucoplasies en plaques, fièvre ou diarrhée, herpès récidivant ou varicelle touchant plusieurs dermatomes, listériose, neuropathie périphérique.
* voir Tableau 1

STADES DE CLASSIFICATION DE LA MALADIE VIH SELON LE WALTER REED

Stade 1 :	nombre de T4 > 400/mm^3, hypersensibilité retardée normale
Stade 2 :	stade 1 plus lymphadénopathie chronique
Stade 3 :	nombre de T4 < 400/mm^3, hypersensibilité retardée normale
Stade 4 :	nombre de T4 < 400/mm^3, anergie partielle
Stade 5 :	nombre de T4 < 400/mm^3, anergie complète ou candidose
Stade 6 :	nombre de T4 < 400/mm^3, infection opportuniste

chapitre 40). L'hypothèse d'une infection VIH doit être gardée à l'esprit, quand le patient fait partie d'un groupe à risque, c'est à dire : les hommes homosexuels ou bisexuels, les usagers de drogues intraveineuses ou leurs partenaires sexuels. «Notre patient» est un membre de groupe à risque pour l'infection par le VIH ; il est bisexuel, a récemment eu des rapports non protégés avec un nouveau partenaire qui pouvait être possiblement infecté, et enfin, il est phlébotomiste à l'hôpital.

Est-ce que J. pourrait avoir une infection par le VIH ? Une primo infection

aiguë survient chez 50 à 90 % des patients, deux à quatre semaines après la contamination par le VIH. Dans la majorité des cas, les seuls symptômes sont une fièvre modérée et un mal de gorge. Un sous-groupe parmi ces patients peut présenter, fièvres, myalgies, léthargies, pharyngites, arthralgies, lymphadénopathies et une éruption maculo-papuleuse sur le tronc. Certains patients présentent une méningite aseptique et des maux de tête, comme monsieur J., qui sont dus à une légère irritation méningée. Cette primo-infection dure typiquement 3 à 14 jours et la guérison complète est la règle, même chez les patients avec complications neurologiques.

Est-ce que le VIH peut-être diagnostiqué à ce stade ? Parce qu'au tout début de l'infection par le VIH, les anticorps spécifiques sont habituellement non détectables, mais il existe des taux **d'antigènes contre le core (p24)** qui sont habituellement extrêmement élevés. Un suivi sérologique est nécessaire pour faire le diagnostic. Il n'existe pas de thérapie spécifique pour l'infection aiguë par le VIH. Cependant, même si un test sérologique VIH est proposé au patient à ce stade, il sera négatif et servirait à établir le «taux de base»(Note de traduction : les kits réactionnels pour la recherche des anticorps VIH sont actuellement extrêmement sensibles et sont tous capables de détecter une majorité de patients en phase de séroconversion, c'est à dire la présence d'anticorps anti-VIH alors que l'antigène p24 est encore positif).

TESTS DIAGNOSTIQUES POUR LE VIH

Après avoir été averti au sujet des implications et des issues possibles du test sérologique pour le VIH, on rendit à J. un résultat négatif. Il retourna pour le suivi 6 semaines plus tard, ses symptômes avaient complètement disparu et il se sentait bien. Un nouveau test sérologique réalisé alors, révéla un test immuno-enzymatique (ELISA) ainsi qu'un western blot positifs prouvant la présence d'anticorps anti-VIH.

Quelle est la précision des tests pour le VIH ? Pouvons-nous être certains que Monsieur J. est infecté ? Un diagnostic définitif de l'infection peut-être posé par culture du virus, mais ceci est difficile à mettre en oeuvre dans une affection débutante. L'infection par le VIH est généralement diagnostiquée par mise en évidence d'anticorps circulants dirigés contre le virus. A l'inverse de la plupart des tests, pour lesquels la présence d'anticorps spécifiques d'un agent donné est synonyme d'infection passée, **un test positif** pour le VIH **est synonyme d'infection évolutive** (N.D.T. : cette différence dans l'interprétation des tests ne tient pas aux techniques ou aux tests eux-mêmes mais à la différence entre l'histoire naturelle des maladies virales par rapport à celle du VIH). Toute personne qui possède des anticorps doit être considérée comme atteinte d'une affection active qui peut-être transmise à d'autres personnes. Ainsi, il est extrêmement important que de tels patients soient conseillés concernant les conséquences de la transmission, afin de minimiser au maximum les risques d'extension de la maladie.

Les anticorps spécifiques anti-VIH apparaissent généralement de 6 à 12 semaines après l'infection. Cependant, grâce à une réaction d'amplification génique (voir chapitre 65) à la recherche de l'ADN spécifique du VIH, on a montré que, de manière exceptionnelle, certains individus ne développent pas d'anticorps pendant plusieurs mois ou années après la contamination. Ces individus sont considérés comme des **faux négatifs** pour l'infection par le VIH. En outre, certains patients en phase terminale de SIDA ont des sérologies négatives (probablement à cause d'un dysfonctionnement sévère des cellules B). Cependant, ce type de patients avec des formes avancées de la maladie peuvent être diagnostiqués par d'autres moyens. (N.D.T. : avec le développement actuel des techniques sérologiques, ces deux types de faux négatifs sont extrêmement rares en sérologie ELISA, d'une part parce que la composition antigénique des tests est beaucoup plus adaptée à l'éventail des différentes variants du VIH, et d'autre part parce que leur sensibilité a énormément augmentée depuis quelques

années).

La méthode la plus utilisée pour la recherche des anticorps anti-VIH est la méthode ELISA. Ce test est réalisé en déposant les échantillons de sérum des patients dans des petits puits au fond desquels se trouvent fixés les antigènes du VIH. Si les anticorps sont présents, ils se complexeront avec l'antigène. Un anticorps anti-globulines humaines lié à une enzyme est ensuite ajouté qui se complexera à son tour (N.D.T. : beaucoup de méthodes actuellement sur le marché ne sont pas des techniques «sandwich» comme celles décrites ici mais des «double sandwich»). Quoi que ce type de test soit extrêmement sensible (supérieur à 99%), il n'est pas complètement spécifique et les faux positifs existent. Dans des études de dépistage portant sur un grand nombre de patients (comme des adultes aux États Unis), même si les faux positifs sont inférieurs à 0,01 %, cela implique cependant que des patients non infectés seront donc mal identifiés. Ces personnes auront à subir des discriminations concernant leur assurance, leur emploi ou leur logement. L'incidence de ces faux positifs, quoi qu'extrêmement bas est un argument majeur contre un dépistage réalisé au hasard et sans l'accord du patient.

Pour toutes ces raisons, un test positif en ELISA doit être confirmé par un test plus spécifique. (N.D.T. : en France actuellement, la législation oblige à réaliser deux techniques ELISA différentes, en parallèle sur un même échantillon, ce qui, par expérience, limite les risques de mauvaise interprétation puisque les faux positifs sont généralement discordants). Dans la plupart des laboratoires, ce test de confirmation est l'immunoblot (western blot, figure 55.5). Il met en évidence les anticorps dirigés contre les polypeptides spécifiques du virus. Le Western blot est une technique assez sensible et extrêmement spécifique pour étudier les anticorps anti-VIH ; cependant, elle est beaucoup plus consommatrice de temps, plus chère, et ne peut donc être utilisée comme test de dépistage.

Rarement, il peut arriver que des patients présentants des réactions non spécifiques en test sérologique pour le VIH, soient difficiles à distinguer de patients atteints d'affections aiguës. La bonne interprétation peut-être obtenue en réalisant un Western blot, à quelques mois de distance. Dans cette approche, un patient ayant une infection réellement due au VIH développera des anticorps nouveaux, dirigés contre de nouvelles spécificités du virus, qui n'étaient pas existantes lors des premiers prélèvements, alors que les patients atteints de réactions non spécifiques garderont un profil identique à travers le temps. Attendre si longtemps un test de confirmation et de vérification pour les patients est très dur à supporter; conseils et supports psychologiques seront nécessaires pour les aider à assumer cette limitation technologique (NDT : En pratique, le délai entre deux Western blot en cas de non spécificité est largement raccourci à quelques semaines, sachant que de nouvelles spécificités apparaîtront rapidement en cas de Western blot initial, indéterminé ou pour une infection aiguë).

Les autres tests permettant de mettre en évidence le VIH sont d'une utilité variable. L'antigène p24 est la protéine virale du core, produit par le gène **gag** et sa présence dénote une réplication virale active. Cependant, cet antigène n'est pas détectable dans le sérum de tous les patients et ce test n'est pas très utilisé en diagnostic (N.D.T. : en phase de dite «perséroconversion» avec les tests actuels, la recherche d'antigène p24 est régulièrement positive à des taux très élevés). Le VIH peut aussi être cultivé à partir des lymphocytes de la plupart des patients infectés, mais ce test est techniquement difficile à réaliser et n'est pas disponible en dehors de structure de recherche appliquée. L'amplification génique (PCR) est une autre technique possible, reservée aux laboratoires de recherche appliquée, mais serait éventuellement utile lorsque la recherche d'anticorps n'aide pas au diagnostic (comme les enfants nés de mères infectées par le VIH) qui héritent par passage passif de leurs anticorps, ou lorsque sa positivité est difficile à interpréter (comme les patients avec Western blot indéterminé). (N.D.T. : actuellement, il existe en France et sur le marché international au moins trois techniques différentes commercialisées pour la détection du génome du virus VIH par

méthode de biologie moléculaire avec amplification).

RENCONTRE ET PÉNÉTRATION

J. a clairement présenté une séroconversion (passage d'une détection négative à positive) et ainsi, il est infecté par le VIH. Comment a-t-il contracté cette infection ? Le VIH est transmis essentiellement par inoculation directe à l'hôte de sang ou d'autres liquides biologiques infectés. Ainsi, l'épidémiologie du VIH se calque sur celle d'autres virus comme ceux de l'hépatite B ou C. La plupart des cas d'infection au VIH sont acquises au décours de pratiques sexuelles qui sont associées à des traumatismes muqueux, comme les rapports anaux, qui facilitent la diffusion du virus. D'autres maladies sexuellement transmissibles, particulièrement le chancre mou sont associées à un risque de transmission augmenté du VIH, probablement parce que la barrière épithéliale est détruite par des ulcères génitaux. Aux États Unis et dans les pays Européens, le VIH a, au début, atteint des patients homosexuels masculins et a donc été perçu, à tort, comme dévolue à cette communauté. Cependant, dans les autres parties du monde, la transmission sexuelle prédominante du VIH est hétérosexuelle. Aux États Unis, il y a eu une augmentation régulière, du nombre de cas d'infection VIH acquise par les contacts hétérosexuels. Il existe certains arguments selon lesquels les femmes seraient plus facilement affectées que les hommes, mais la transmission a lieu à l'évidence dans les deux sens.

Le contact avec du sang ou des produits sanguins contaminés est une autre forme importante de transmission. Cela a été reconnu initialement, à cause de l'occurrence de cas de SIDA dans une population **d'hémophiles** qui avait reçu des facteurs VIII et IX infectés ou des transfusions sanguines contaminées par le VIH. Ce mode de transmission a considérablement diminué depuis que les dons de sang sont testés et que le plasma est traité pour inactiver le virus. Cependant, il n'a pas été complètement éliminé, à cause de la «fenêtre pré-sérologique» qui existe dans l'infection précoce, car à ce stade les donneurs de sang infectés n'ont pas encore développés d'anticorps. La transmission par le sang demeure un problème majeur parmi les utilisateurs de drogues intraveineuses, qui se prêtent les aiguilles et les seringues. Les individus qui se prostituent pour la drogue, peuvent ensuite infecter leur partenaire hétérosexuel habituel. Les femmes infectées peuvent transmettre in-utéro, le VIH à leur enfant. Entre 15 et 30% de ces enfants seront infectés par le virus. La raison pour laquelle la majorité des enfants n'est pas infectée est inconnue, cependant elle pourrait être liée en partie à la réponse immune maternelle au VIH. La transmission peut aussi survenir pendant la période périnatale ou au décours de l'allaitement.

Le VIH est aussi un problème très préoccupant pour toutes les professions de santé. L'exposition à du sang infecté par le VIH, essentiellement par piqûres d'aiguilles, est actuellement un risque significatif pour les métiers de santé. Le risque d'infection après une telle exposition est bas, il est estimé qu'une sur 300 expositions conduira à une infection. Extrêmement peu de cas de SIDA ont été documentés comme conséquence d'une exposition professionnelle. Une transmission en sens inverse (c'est à dire d'un personnel de santé infecté à son patient) a aussi été documenté, à au moins une occasion, celui d'un dentiste. L'adoption de mesures de précautions universelles (considérant que tous les sangs et tous les liquides biologiques sont potentiellement infectés) est extrêmement importante pour prévenir ce type de transmission.

Il apparaît ainsi que J. ait pu être infecté dans différentes circonstances. D'une part, c'est un homme à activité bisexuelle avec un nouveau partenaire sexuel récent et d'autre part, il est phlébotomiste et donc exposé au sang potentiellement infecté. Statistiquement parlant, il est plus probable qu'il ait acquis le VIH par contact sexuel.

Quand les patients devraient-ils être testés pour le VIH ? Les patients VIH

positifs relèvent d'une prise en charge médicale à différents stades de la maladie. Beaucoup de patients avec une atteinte précoce n'ont pas de demande médicale particulière et ne savent pas qu'ils sont infectés par le virus jusqu'à ce qu'ils développent le SIDA lui-même. De nombreux patients sont cependant vus par un médecin avant qu'ils ne développent le SIDA. Beaucoup souhaitent être testés, non pas à cause des symptômes, mais parce qu'ils entrevoient dans certains aspects de leur mode de vie des circonstances considérées comme «à risque». D'autres consultent un médecin pour des symptômes qui ne sont pas directement dus à la maladie VIH, et le diagnostic est alors fait lorsque leur médecin leur conseille de réaliser un test de dépistage.

CONSÉQUENCES DE L'ÉTAT DE SEROPOSITIVITÉ

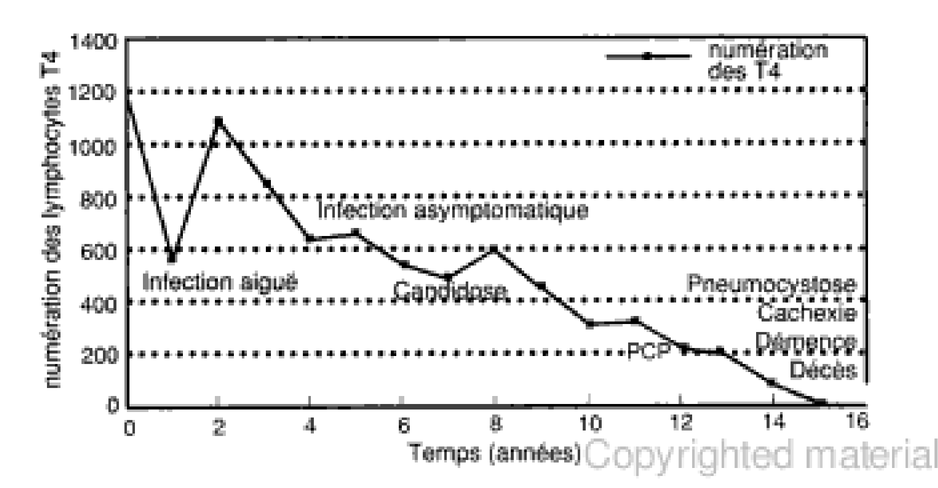
J. retourna voir son médecin deux semaines après obtention des résultats. Lorsqu'il apprit qu'il était seropositif, il devint très anxieux et demanda : «ça veut dire que j'ai le SIDA?»

Pour un patient, apprendre qu'il est VIH positif est un moment extrêmement difficile. L'anxiété est due à la perspective de SIDA et du souci de transmission de la maladie dans le cercle de la famille proche. Le conseil au patient est par conséquent extrêmement important à ce moment. Il faut lui expliquer comment la maladie se transmet et l'éduquer complètement au sujet de ses devoirs pour protéger les autres, en particulier à l'occasion des contacts sexuels. Les patients infectés doivent être informés que l'abstinence de tout rapport est le seul moyen d'éviter la transmission. Toute pratique sexuelle qui n'implique pas le contact avec le sperme ou les sécrétions vaginales est considérée comme sûre. L'usage de préservatifs est essentiel, si les patients pensent continuer à avoir des rapports sexuels. Par contre, les patients doivent être rassurés que les contacts courants avec les autres individus ne présentent aucun risque. Cela s'applique aussi aux enfants infectés.

En plus d'informer ses partenaires sexuels qu'il est VIH positif et de prendre des précautions pour ne pas les infecter, J. doit prendre en considération son activité professionnelle. Si ses obligations hospitalières incluent la mise en oeuvre de procédures invasives, il doit penser à changer d'activité.

Est-ce que J. attrapera le SIDA ? Probablement que oui, parce qu'un test positif pour le VIH indique un risque de progresser vers le SIDA. La probabilité de cette survenue peut-être estimée en déterminant le degré d'immunodéficience. La numération des sous-populations des lymphocytes T est le test le plus utile, parce que les lymphocytes T4 (Helper-inducer) sont la cible spécifique du VIH. La détermination du nombre de ces cellules en circulation indique le degré d'atteinte de l'immunité et par là même, le risque de développement du SIDA. Le compte normal des T4 chez l'adulte varie entre 800 et 2000 cellules/mm^3. Une perte progressive de ces cellules au cours du temps est l'évolution habituelle de


Figure 67.1. Histoire naturelle de la maladie VIH



SIDA. Il est donc important pour cette raison que le compte des lymphocytes T4 soit réalisé régulièrement.

Malheureusement, J. n'a pas consulté régulièrement. Quatre ans plus tard, il est retourné chez son médecin au sujet d'une éruption vésiculeuse au niveau de l'épaule gauche et de la partie supérieure du torse. A l'interrogatoire, il se plaignait aussi de mal de gorge et de tâches blanches dans la bouche. L'examen clinique révéla des lésions buccales, et des adénopathies non douloureuses dans les territoires cervicaux, axillaires et inguinaux, ainsi qu'une éruption vésiculeuse dont la distribution était compatible avec un zona. A cette époque le compte de ses lymphocytes T4 était de 280 cellules/mm^3.

L'infection par le VIH est suivie par une période de latence pendant laquelle les individus infectés sont asymptomatiques et paraissent en bonne santé. La durée de cette période est variable, allant de 18 mois à 15 ans ; la médiane étant approximativement 10 ans. Bien que cette période soit considérée comme asymptômatique, en fait beaucoup de patients ont des symptômes qui ne sont pas clairement liés avec le VIH ou l'immunodéficience. Par exemple, les patients VIH sont particulièrement enclin à développer des manifestations cutanés. La raison en est inconnue, mais l'infection des cellules épidermiques de Langerhans pourrait être un facteur explicatif. Beaucoup de patients se plaignent d'une sécheresse excessive de la peau et d'un prurit, de dermatoses séborrheiques avec eczéma, de folliculites, ou de psoriasis. L'apparition récente d'un psoriasis sévère, d'un eczéma ou d'une folliculite, chez un adulte sain auparavant, peut faire suggérer la possibilité d'infection VIH. En outre, une réactivation du virus de la varicelle (le zona) comme cela est survenu chez Monsieur J. peut aussi être un syndrome sentinelle d'infection par le VIH. Ces patients sont aussi sujets à des infections récurrentes par le virus HSV ou à des éruptions d'origine iatrogène. De plus, un type de cancer cutané particulier, le sarcome de Kaposi, peut-être la première manifestation du SIDA. Il est caractérisé par une lésion cutané non douloureuse non prurigineuse, d'aspect bleu-violet.

Les patients à ce stade peuvent aussi se présenter avec des adénopathies localisées ou généralisées comme Monsieur J. La lymphadénopathie non douloureuse généralisée est une manifestation commune de la maladie VIH, mais n'a pas de signification pronostique particulière. D'un autre côté une adénopathie localisée ou des changements au niveau d'adénopathies déjà existantes peuvent être des signes précoces d'une infection ou d'un cancer, et doivent être investiguées. Des candidoses cutanées ou muqueuses récidivantes (vaginale ou orale chez la femme et orale chez l'homme) et des ulcérations extensives buccales de type aphteux, sont des manifestations précoces communes de l'infection par le VIH, et permettent d'identifier les patients comme à risque pour développer le SIDA. Une leucoplasie en plaques au niveau de la langue ou ailleurs dans la bouche, peut-être causée par une infection par le virus Epstein-Barr et survient aussi, tôt dans la maladie VIH.

Des analyses de laboratoire anormales peuvent aussi être retrouvées, tôt dans la maladie VIH. Beaucoup de patients infectés ont des cytopénies de type hématologique habituellement une anémie, une lymphopénie ou une

Tableau 67.3. Complexe lié au SIDA (ARC en anglais, pour AIDS Related Complex)
Amaigrissement inexpliqué (10% en 6 mois)
Fièvre ± sueurs nocturnes persistant un mois
Diarrhée inexpliquée pendant 30 jours
Candidose orale récidivante
Zona touchant plusieurs dermatomes
Leucoplasie en plaques orale
Fatigue chronique asthéniante

téristique générale de ces infections est l'absence fréquente d'éradication. Ainsi le contrôle de la maladie nécessite à la fois une thérapeutique prolongée en phase aiguë et un traitement de fond antimicrobien pour prévenir les rechutes.

Infections Pulmonaires

La pneumopathie à *Pneumocystis* est l'infection opportuniste la plus fréquemment associée au SIDA, elle survient chez 25 à 60% des patients. Le syndrome typique comprend : fièvre, toux et gène respiratoire. Cette infection atteint généralement le poumon, mais il existe d'autres localisations, particulièrement le foie, les ganglions et les méninges. Bien que curable, la pneumopathie à *Pneumocystis* est grevée d'une mortalité allant de 10 à 20%, par détresse respiratoire irréversible.

Cependant une infection opportuniste comme la pneumopathie à *Pneumocystis* ne signifie pas que le patient développera automatiquement de nombreux problèmes médicaux et décédera rapidement. Grâce à la thérapeutique anti-retrovirale spécifique, comme la zidovudine et les médicaments anti-*Pneumocystis*, il existe une amélioration actuelle de la durée et de la qualité de vie. Beaucoup de patients pourront vivre et travailler normalement. Néanmoins, aucun thérapeutique curative spécifique n'existe actuellement, et l'immunité diminuera progressivement, avec une détérioration régulière, ponctuée par des épisodes d'infections au fur et à mesure que la maladie VIH progressera.

Infections Gastro-Intestinales

Après cet épisode de pneumonie, J. se rétablit complètement et reprit son travail. Il prit sa zidovudine et ses aérosols de pentamidine et n'eut aucun problème pendant une année. Puis il dut consulter son médecin au sujet de difficultés à la déglutition et de diarrhées. Celle-ci était intermittente, mais pouvait parfois consister en l'émisssion de 20 selles liquides par jour. A l'examen, il existait de multiples plaques blanches sur le palais et la langue.

Les problèmes gastro-intestinaux sont fréquents chez les patients atteints de SIDA. Les infections buccales et pharyngées à *Candida* sont quasiment universelles chez de telles patients atteints d'immunodéficience profonde, mais habituellement «gérables». Un nombre substantiel de patients développera un candidose oesophagienne, qui peut causer douleur et difficulté à la déglutition, conduisant à une perte de poids considérable. L'infection oesophagiennne peut aussi être due à des virus tels que l'herpès simplex ou au cytomegalovirus (CMV), bien qu'ils admettent normalement d'autres localisations. L'herpès simplex provoque des infections cutanées récurrentes, particulièrement peri-rectales, qui deviennent résistantes aux traitements. Le CMV provoque classiquement une maladie disséminée avec virémie. L'atteinte du colon peut conduire à des douleurs abdominales sévères et de la diarrhée. L'atteinte ophtalmologique due au CMV se manifeste par une vision trouble qui peut évoluer vers la cécité.

La diarrhée est un problème extrêmement fréquent chez les patients au stade de SIDA avancé et peut être très sévère, difficile à diagnostiquer et à traiter. Elle peut être due à de très nombreux agents comme :

- Le CMV et d'autres virus
- Des bactéries gram négatif entériques comme les salmonelles et les shigelles (avec bactériémies d'accompagnement)
- Des infections mycobactériennes (particulièrement le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) qui atteint l'intestin grêle et le colon causant diarrhée et malabsorption.
- Des parasites intestinaux comme *Giardia*, *Isospora*, et *Cryptosporidium*.

Des cancers comme le sarcome de Kaposi ou des lymphomes atteignant l'estomac ou le colon, peuvent aussi expliquer de symptômes gastro-intestinaux. En outre, le VIH lui-même peut infecter les cellules gastro-intestinales et causer une entéropathie avec diarrhée.

Pour investiguer les symptômes intestinaux de J., il sera nécessaire de mettre ses selles en culture et de les examiner à la recherche de parasites. Si ces tests n'arrivent pas à fournir d'explication, d'autres tests plus invasifs seront mis en œuvre.

Infections Mycobacteriennes et Fongiques

Un infection à salmonelles et une candidose oesophagienne furent diagnostiquées et J. fut traité, avec disparition des symptômes. Deux mois plus tard, il fut admis à l'hôpital avec une forte fièvre, de la toux et une gène respiratoire. Sa radio des poumons montra une pneumonie lobaire, la culture de l'expectoration poussa à Streptococcus pneumoniae. *Il répondit très rapidement au traitement à la pénicilline.*

Même si la pneumocystose est la cause de pneumonie la plus fréquente au cours du SIDA, d'autres causes doivent être envisagées comme le pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, et les bacilles entériques gram-négatif. La tuberculose est aussi une cause importante de pneumonie du SIDA, mais dissémine largement causant adénopathies, hépatite ou méningite.

Bien que les infections opportunistes surviennent en période d'immunodéficience sévère, le cas de la tuberculose est une exception car elle peut survenir plus tôt, lorsque le la fonction immunitaire des patients est seulement modérément touchée (c.à.d. en phase asymptomatique). En conséquence, on doit penser au VIH en cas de tuberculose chez un adulte jeune ou un adolescent en bonne santé jusque là. Les patients infectés peuvent facilement transmettre la tuberculose à leur famille ou à leurs proches. Effectivement, l'augmentation de l'incidence de tuberculose aux USA, commençant à la fin des années 80, peut être largement attribuée à la dissémination de la maladie chez les patients VIH et leurs contacts étroits.

Les infections disséminées dues au complexe *Mycobacterium avium* sont fréquentes au cours du SIDA. Bien que ces micro-organismes puissent provoquer des pneumopathies, ils entraînent le plus souvent des infections des organes lymphoïdes et du tractus gastrointestinal. Classiquement, les patients présentent de la fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement et une hépato-splénomégalie, certains une diarrhée. Des symptômes très proches existent chez les patients souffrant d'infections fongiques disséminées, comme l'histoplasmose, qui est fréquente chez les patients latino-américains et du midwest des USA. Enfin, la coccidioidomycose disséminée est retrouvée chez les patients du sud-ouest des USA.

Infections du Système Nerveux

Après ce dernier épisode de pneumonie, J. reprit son travail. Quatre mois plus tard, il présenta une fièvre élevée et des céphalées. Il consulta son médecin, et bien que son examen clinique fut normal, il recommanda de procéder à une ponction lombaire. Elle révéla l'absence de cellules et des valeurs de glycorachie et de proteinorachie normales, mais l'examen à l'encre de chine montra la présence de Cryptococcus neoformans. *J. guérrit sous traitement antifongique.*

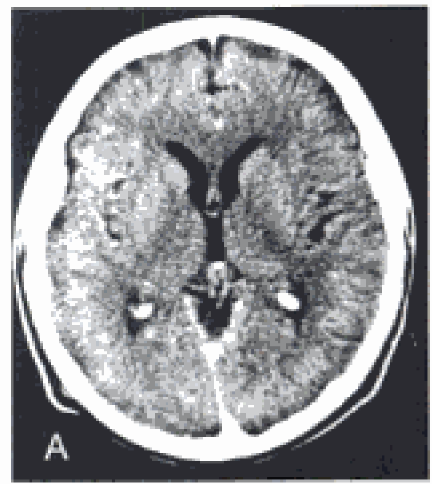
Les infections opportunistes peuvent aussi entraîner des problèmes neurologiques au cours du SIDA. La fièvre et les maux de tête sont la forme de présentation la plus fréquente de l'infection par un champignon, *Cryptococcus neoformans*, qui provoque classiquement une méningite. Le cas de J. illustre bien le problème majeur que représente la prise en charge de ces infections chez ces patients. Son liquide céphalo-rachidien grouille de champignons, mais à cause du déficit immunitaire son organisme est incapable de susciter une réponse inflam-

Manifestations neurologiques du SIDA avancé

J. ne se rendit pas aux deux rendez-vous suivants, la fois d'après, il vint au cabinet de son médecin accompagné par ses parents qui avaient remarqué qu'il était étourdi et taciturne. Ils informèrent le médecin qu'il avait été congédié de son travail à cause de retards répétés et d'impossibilité de concentration. Quand son médecin l'examina, il semblait ailleurs, même s'il pouvait dire qui et où il était, il avait du mal à se rappeler d'ordres simples. Le médecin prescrivit un scanner, qui montra une atrophie cérébrale profonde.

Bien sûr nous avons vu que les infections opportunistes et les lymphomes peuvent atteindre le système nerveux, mais en l'occurrence c'est le VIH lui-même, qui est le plus fréquemment en cause dans les problèmes neurologiques. Le VIH est un lentivirus, et comme beaucoup de membres de ce groupe, il est neurotrope. L'atteinte du système nerveux survient très précocement dans la maladie, probablement dès l'invasion. La présence du VIH dans le système nerveux, a été documenté, par culture virale du tissu cérébral, par hybridation in situ de séquences d'ADN viral et par identification de particules virales en microscopie électronique. Dans le système nerveux, le virus réside essentiellement dans les macrophages et les cellules dérivant des macrophages.

Les manifestations de l'atteinte du système nerveux peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie VIH. L'infection aiguë primaire peut se compliquer d'une méningite aseptique, d'une encéphalite, d'une myélite ou de neuropathies inflammatoires comme le syndrome de Guillain-Barré. Plus tard, il peut survenir des neuropathies périphériques, à la fois motrices ou sensitives, ou des atteintes de la moelle épinière, ressemblant à une dégénérescence combinée de la moelle. Mais la forme neurologique de loin la plus fréquente, est l'encéphalopathie liée au VIH, qui finalement conduira à la démence progressive, comme dans le cas de J. Dans sa forme précoce, il peut s'agir d'un ralentissement mental, de difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, autant de signes qui doivent être distingués de la dépression qui accompagne souvent l'infection par le VIH. Dans les stades avancés, les patients présentent des déficits profonds sensitifs, moteurs ou cognitifs et peuvent être totalement incapables de s'occuper d'eux-mêmes. Le Scanner cérébral montre souvent une atrophie considérable (Fig. 67.2). Une démence grave en est presque toujours l'issue.



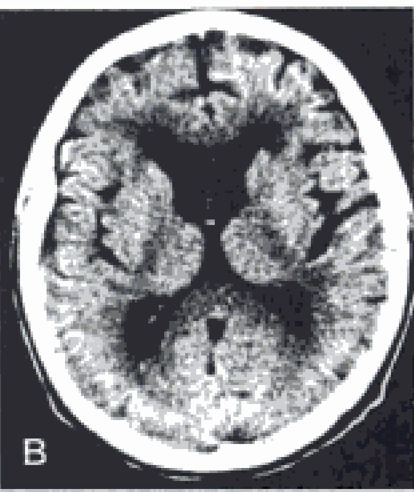


Figure 67.2. Scanner cérébral d'un patient atteint de SIDA
A. Scanner normal. **B.** Scanner du même patient, 4 mois plus tard, alors qu'il consulta pour un ralentissement à l'idéation et confusion. Notez la perte importante de la masse cérébrale et l'augmentation consécutive du volume ventriculaire.

DEVENIR

Deux semaines plus tard, les parents de J. annoncèrent à son médecin qu'il était décédé à son domicile.

Le devenir de J. est typique de l'évolution de l'infection par le VIH et il semble que la majorité, si ce n'est la totalité, des individus infectés subiront inévitablement cette fin (N.D.T.: il existe actuellement quelques cas non expliqués de patients sero-positifs sur une période supérieure à 10 ans, avec des taux de T4 normaux, qui sont l'objet d'investigations intensives). Bien que la maladie VIH, soit aujourd'hui fatale et incurable, il existe des variations individuelles considérables. Avec l'amélioration de la thérapeutique anti-rétrovirale et les prophylaxies antimicrobiennes, la survie sera améliorée notamment par rapport aux infections opportunistes, l'infection par le VIH devenant une maladie chronique (N.D.T.: c'est actuellement le cas avec les protocoles retroviraux dits «trithérapie», qui permettent d'obtenir sur une durée importante l'absence de réplication virale détectable, mais il existe des résistances par mutation).

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE OU ONTOGÉNIQUE AU VIH

L'évolution aurait-elle été différente si notre patient avait été une femme? Probablement que non, même si certains éléments cliniques auraient été différents. Comme mentionné plus haut, chez les femmes infectées par le VIH, la

Infections congénitales et néonatales

68

Par Janet R. Gilsdorf

Durant la vie intra-utérine et les quatre premières semaines de vie, le foetus ou le nouveau-né sont susceptibles d'acquérir un certain nombre d'infections caractéristiques de cette période de la vie. **Les infections congénitales** (intra-utérines ou prénatales) sont acquises pendant la vie foetale en conséquence d'une infection maternelle qui a été transmise au foetus. **Les infections néonatales** (qui surviennent durant les quatre premières semaines de vie) sont généralement du à des agents microbiens présents dans l'environnement. Les unes comme les autres sont dues à des micro-organismes particuliers, et correspondent à des présentations cliniques propres, rarement rencontrés chez les grands enfants ou les adultes. Des agents microbiens comme *Toxoplasma gondii*, le cytomégalovirus et le virus de la rubéole, peuvent causer des infections dévastatrices pendant la grossesse, alors que les symptômes et les signes cliniques chez les nouveau-nés et les grands enfants sont extrêmement bénins. A l'inverse, des agents comme *Escherichia coli* ou l'herpès simplex virus sont à l'origine d'infections gravissimes et parfois fatales chez les nouveau-nés mais n'affectent pas habituellement les foetus, probablement parce que ces micro-organismes ne traversent pas la barrière placentaire.

PROBLÈMES IMMUNOLOGIQUES SPÉCIFIQUES AU FOETUS ET A LA FEMME ENCEINTE.

Le développement du foetus chez les vertébrés représente le paradoxe immunologique suivant : les systèmes immunitaires de la mère et du foetus en cours de développement doivent obligatoirement subir une modulation pour éviter un rejet mutuel. Le foetus est antigéniquement différent de sa mère, mais la suppression de certains aspects du système immunitaire de la mère durant la grossesse d'une part et le nombre limité d'antigènes de transplantation exprimé dans l'unité foetale (le foetus et le placenta) d'autre part, interviennent en harmonie pour empêcher le rejet maternel du foetus. En outre, le système immunitaire du foetus n'est pas complètement mature, empêchant ainsi un rejet de type «greffon contre l'hôte» de la part du foetus contre les tissus maternels.

Les réponses immunes humorales du foetus sont détectables dès le deuxième mois de gestation mais ne seront complètement matures qu'au bout de deux ans. Cette «immunodéficience foetale» est due à de nombreux facteurs, notamment l'incapacité des cellules mononucléées foetales ou néonatales à produire les facteurs d'activation des macrophages. En l'absence de ces cytokines (comme l'interféron γ), il ne pourra y avoir, ni réponse cytotoxique proliférative efficace, ni réponse immune efficace. Le défaut d'immunité du foetus se situe donc essentiellement dans la production des cytokines (qui agissent comme un signal intercellulaire) et partiellement dans la machinerie cellulaire anti-microbienne elle-même. Les macrophages du nouveau-né ou du placenta sont inactifs contre la réplication intracellulaire de certains micro-organismes (comme *T. gondii*) alors que les macrophages les tuent. Chez la mère, les cytokines sont présentes dans la circulation placentaire mais ne sont pas transportés vers le foetus, chez qui ils pourraient activer une réponse immune contre «le greffon» (le futur bébé).

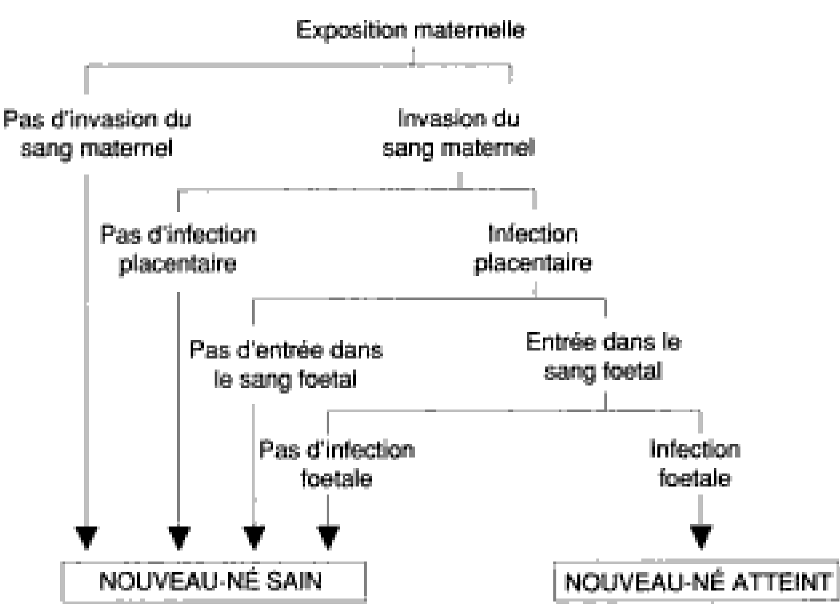


Figure 68.1. Succession des événements conduisant à l'installation d'une infection congénitale

déterminant de l'infection foetale et de son devenir. Pour des raisons inconnues, *T. pallidum* et *M. tuberculosis* sont incapables de traverser la barrière placentaire avant environ 26 semaines de grossesse. D'un autre côté, *T. gondii*, le CMV, le virus de la rubéole et les parvovirus peuvent infecter le foetus durant le premier trimestre, période où l'impact sur le développement foetal est maximal. Une infection plus tardive dans la grossesse avec ces micro-organismes n'a habituellement pas d'effet néfastes sur le futur nouveau-né. Le virus de la varicelle et du zona peut, à de rares occasions, avoir un effet tératogène, mais seulement si la mère est infectée durant le premier et le tout début du second trimestre. Par contre, lorsqu'une varicelle maternelle survient dans les 5 jours avant la délivrance, le nouveau-né a un risque extrêmement sérieux d'infection majeure, parce que le virus aura facilement traversé le placenta et que le bébé naîtra avant que les anticorps maternels n'aient été synthétisés. Dans ce type de circonstances, le nouveau-né est traité par les immunoglobulines à haut titre anti-varicelle-zona pour essayer de prévenir une infection sévère.

DOMMAGES

Trois types d'effets sur la croissance et le développement du foetus entrainer une infection intra-utérine.

- Le premier est l'interférence avec l'organogenèse normale, qui peut conduire à des anomalies de structure des tissus ou des organes. Ainsi la rubéole congénitale peut provoquer, une cataracte et des défauts de pigmentation de la rétine, une persistance du canal artériel, une sténose de l'artère pulmonaire, une sténose de la valvule tricuspide et des troubles neuro-sensoriels. La nature et l'étendue des effets tératogènes sur le foetus sont grandement dépendants du moment de le gestation où survient l'infection maternelle. Certains tissus foetaux particuliers, comme les yeux ou le coeur sont très sensibles aux dommages causés par les virus, durant la période spécifique où survient l'organogenèse, à savoir la première moitié de la grossesse.
- Le deuxième effet sur le développement du foetus provient de la réaction inflammatoire des tissus en réponse à l'infection. Par exemple, l'infection congénitale à CMV ou à toxoplasme entraîne une inflammation cérébrale, qui pourra conduire à une atrophie cérébrale et des calcifications intracrâniennes.
- Le troisième effet provient de l'insuffisance placentaire due à l'infection du placenta. L'inflammation et la fibrose associées à l'infection placentaire,

et comprennent les autres bacilles entériques Gram négatifs *S. aureus*, *M. tuberculosis*, et les staphylocoques coagulase négatif.

Un certain nombre de virus ont une prédilection particulière pour les nouveau-nés. Le virus de l'herpes simplex, plus fréquemment le type 2, peut-être à l'origine d'une infection grave avec atteinte multisystémique, qui peut cliniquement ressembler à un sepsis bactérien aigu. La transmission périnatale du virus de la varicelle et du zona ou des enterovirus peut aussi conduire à une infection grave avec atteinte multisystémique. Le virus de l'immunodéficience humaine peut être transmis de manière périnatale, mais les nouveau-nés infectés sont habituellement asymptômatiques pendant cette période. Le virus de l'hépatite B est fréquemment transmis au décours de l'accouchement quand la mère est porteuse du virus. Cependant, les nouveau-nés infectés par le virus de l'hépatite B sont généralement asymptômatiques et si des symptômes se développent, ce n'est, habituellement, qu'après une période d'incubation de deux à trois mois.

Les infections fongiques à *Candida albicans* ou à d'autres espèces de *Candida* jouent sont actuellement en augmentation importante chez les nouveau-nés hospitalisés et malades, particulièrement chez les prématurés. Les parasites ne sont pas une cause importante d'infections néonatales aux États-Unis (N.D.T. et aussi dans la plupart des pays à haut niveau socio-économique) et les nouveau-nés sont rarement exposés aux conditions environnementales nécessaire à leur transmission. *Chlamydia trachomatis* et *Nesseria gonorrhoeae* peuvent infecter les membranes muqueuses du tractus respiratoire durant la naissance ou entraîner des conjonctivites néonatales.

Bien que le nouveau-né décrit dans le cas clinique ait été infecté avec un streptocoque du groupe B, sa présentation clinique peut être considérée comme typique des méningites causées par d'autres agents bactériens pathogènes.

PÉNÉTRATION ET RENCONTRE

Les nouveau-nés rentrent en contact avec les agents responsables d'infections périnatales de différentes manières. Les bactéries responsables de sepsis néonatal, comme *E. coli*, les streptocoques du groupe B, *Listeria monocytogenes*, et *Haemophilus influenzae*, colonisent naturellement le tractus génital de la mère. A l'occasion de l'accouchement par voie basse, la peau et les membranes muqueuses du nouveau-né sont exposées à ces bactéries. Vingt quatre à 48 heures après la naissance, les nouveau-nés deviennent colonisés par ces micro-organismes, particulièrement au niveau du nasopharynx et de la peau, et autour de l'orifice ombilical. La colonisation du tractus gastro-intestinal du nouveau-né se produit de manière plus progressive. Les nouveau-nés peuvent aussi être exposés au moment de la délivrance à des agents infectant le sang maternel et qui peuvent alors facilement traverser le placenta. Ceci semble être la caractéristique commune de l'infection périnatale due au virus de l'hépatite B ou au VIH.

Une multiplicité de facteurs environnementaux facilite aussi l'invasion des nouveau-nés par les agents bactériens ou fongiques (Tableau 68.2). Durant le travail, la majorité des enfants sont sous monitoring afin d'éviter une détresse foetale. Les électrodes appliquées au niveau du scalp foetal, peuvent, lorsqu'il atteint le tractus vaginal, faciliter l'accès des micro-organismes de la flore cutanée vers le sang du foetus. En outre après section du cordon ombilical, la

Tableau 68.2. Facteurs responsables d'augmentation du risque d'infection chez le nouveau-né
Primitif(inhérent) 1. Immaturité des défenses de l'hôte 2. Système immun naïf, «inexpérimenté»
Secondaire 1. L'environnement hospitalier les expose à des germes multi-résistants 2. Les actes invasifs empêchent l'action protectrice de la peau et des membranes muqueuses

cicatrice fournit un accès potentiel à l'invasivité bactérienne. Beaucoup de nouveau-nés prématurés nécessitent une assistance médicale intensive avec, une intubation endo-trachéale et ventilation artificielle, une alimentation artificielle, une thérapeutique antibiotique à l'aide de dispositifs intraveineux et une variété d'autres procédures thérapeutiques ou diagnostiques, qui sont toutes invasives pour les différentes barrières protectrices cutanées ou muqueuses.

DOMMAGES

Les infections périnatales chez les nouveau-nés sont extrêmement variables et dépendent, du type de micro-organisme, de l'organe ou du système infecté et du degré d'immunodépression relative. Cependant, les manifestations cliniques précoces sont généralement non spécifiques à type de troubles alimentaires, de léthargie ou d'irritabilité. L'évolution dépend souvent de la rapidité d'institution d'une thérapeutique anti-microbienne ou symptomatique. Par exemple, sans thérapeutique antibiotique appropriée, un sepsis bactérien ou une méningite peut conduire à une infection gravissime ou mortelle chez le nouveau-né dans un intervalle de 12 à 24 heures. Même avec une thérapeutique anti-microbienne adaptée et précoce, la mortalité néonatale en cas de sepsis reste aux environs de 25 à 40%, et des séquelles neurologiques importantes sont retrouvées chez 20 à 50 % des survivants.

L'importance de l'atteinte et la morbidité des infections périnatales varie énormément d'un nouveau-né à l'autre. Le virus de l'herpes simplex peut infecter un organe unique comme la peau, avec des vésicules cutanées comme seul signe de l'infection, mais il peut aussi conduire à une grave infection multi-systémique impliquant le foie, le système nerveux central, les poumons, la peau, et conduire finalement à des dommages importants au niveau cérébral, voire à la mort. Par opposition, l'hépatite B est généralement asymptomatique chez les nouveau-nés, mais les nouveau-nés infectés par le virus de l'hépatite B deviennent, dans plus de 90% des cas, porteurs chroniques du virus et risqueront, lorsqu'ils seront des adultes jeunes, de développer une cirrhose post-hépatite B ou un carcinome hépato-cellulaire.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des infections périnatales repose sur la reconnaissance des signes et des symptômes observés. La fièvre, les troubles alimentaires, la léthargie ou l'irritabilité peuvent être les seuls signes d'une septicémie ou d'une méningite néonatale. Ainsi, la possibilité d'infection périnatale mérite d'être prise en considération chez tous les nouveau-nés présentant même des symptômes non spécifiques et frustres. Cependant, d'autres symptômes plus spécifiques comme, une conjonctivite ou une éruption cutanée, peuvent suggérer des infections plus localisées.

Le diagnostic est définitivement établi par l'isolement de l'agent étiologique à partir des sites anatomiques potentiellement infectés. Cependant, l'agent causal n'est pas toujours détecté par culture, soit parce que la thérapeutique anti-microbienne a été instaurée avant le recueil des échantillons, soit parce que les échantillons adéquats ne peuvent pas être obtenus facilement (comme dans le cas de prélèvements biopsiques d'origine pulmonaire, hépatique, ou cérébral). Dans ce cas, la détection des antigènes viraux ou bactériens dans le sérum, l'urine, le liquide céphalo-rachidien peut permettre de mettre en évidence indirectement l'agent causal. La détection antigénique est disponible en routine pour le streptocoque du groupe B, *E. coli* K1, qui croise antigéniquement avec le groupe capsulaire B de *Nesseria meningitidis*, le VIH et l'hépatite B. En cas d'infections néonatales par le virus de l'herpès simplex, pour lesquels la culture virale est généralement difficile et d'un faible rendement, et des systèmes de détection antigénique difficilement disponible, le diagnostic peut être effectué par étude de

RENCONTRE

La transmission des agents de zoonoses, des animaux aux humains, peut suivre deux scénarios : a) les individus infectés sont des «**hôtes impasses**», des hôtes accidentels dans la chaîne de transmission d'animal à animal. Ils ne pourront pas transmettre à leur tour l'agent infectieux ; b) **les individus peuvent transmettre** l'agent infectieux acquis à partir des animaux à d'autres individus et/ou à d'autres animaux.

Dans le second scénario, les micro-organismes peuvent aller d'un animal à l'homme et à partir des hommes à d'autres humains ou alors à d'autres animaux. La voie de transmission peut changer en fonction des situations. Par exemple, le bacille pesteux pénètre dans le corps humain par l'intermédiaire de morsures de puces, se multiplie et peut ensuite se transmettre d'individu à individu par inhalation de gouttelettes produites lors de la toux des patients atteints. De manière identique, le virus des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (NDT en anglais, Korean Hemorrhagic Fever) peuvent être acquis par consommation de nourriture contaminée avec des excréments de rongeurs, mais peuvent ensuite se transmettre par la voie respiratoire. Dans les Salmonelloses, les micro-organismes pénètrent dans le corps humain par ingestion de produits contaminés par les animaux et peuvent ensuite se transmettre par une contamination oro-fécale aux autres individus.

La **pathogénie des zoonoses** dans le réservoir animal aide souvent à comprendre les nuances de leur transmission à l'homme. Les micro-organismes les plus «efficaces» sont ceux qui provoquent des pathologies infra-cliniques ou de faible gravité chez l'animal, mais qui peuvent facilement diffuser. Ils représentent de gros problèmes en termes de contrôle des zoonoses. C'est le cas de la leptospirose, qui est une infection chronique asymptomatique des rats et des animaux domestiques, particulièrement des chiens. Les micro-organismes se multiplient au niveau du tubule rénal et sont excrétés dans l'urine. La maladie peut ensuite être acquise par les individus qui sont en contact avec de l'urine contaminée, par exemple en nageant à proximité des écoulement d'eaux usées. De manière similaire, les vaches infectées par la tuberculose peuvent transmettre le bacille tuberculeux dans leur lait sans signe apparent de maladie. Dans tous ces cas, les animaux deviennent des réservoirs, parce que les agents infectieux ont ainsi la capacité d'y persister de très longues périodes. Cette persistance est parfois due à la localisation des micro-organismes dans des lieux de refuge. De tels sites sont les tubules rénaux dans le cas de *Leptospira*, les glandes mammaires dans le cas des *Brucella*.

ENTRÉE

Les zoonoses illustrent bien les différentes manières par lesquelles les micro-organismes se frayent un chemin vers leur hôte humain, ici à partir de réservoirs animaux. Les modes de pénétration habituels sont la **pénétration à travers la peau**, **l'inhalation**, et **l'ingestion**. Peu de micro-organismes peuvent pénétrer eux-mêmes à travers la peau ou les membranes muqueuses; ils ne peuvent pas non plus «sauter» d'un individu à l'autre. Mais des innovations en termes d'évolution leur ont permis de franchir ces barrières physiques ou biologiques. Ainsi, beaucoup de micro-organismes utilisent des **vecteurs**, intermédiaires, qui leur servent de fonctions de transport et de pénétration. Par exemple, la mouche tsétsé qui transporte les trypanosomes de la maladie du sommeil, franchit les distances qui séparent le bétail infecté des patients, et y introduit le micro-organisme à l'occasion de sa piqure.

Dans les zoonoses transmises par des **vecteurs arthropodes**, les micro-organismes peuvent y subir des modifications développementales. Des exemples particulièrement élaborés sont ceux des protozoaires comme l'agent de la malaria ou de la maladie du sommeil. Dans d'autres zoonoses, les modifications

développementales surviennent chez l'hôte vertébré, comme dans le cas du ténia ou des autres parasites métazoaires. Les micro-organismes impliqués dans d'autres zoonoses, subissent leurs changements développementaux dans l'environnement, comme dans le sol, les éléments acqueux, les aliments ou les plantes. Par exemple, les oeufs d'ankylostomes sont pondus dans le sol et les larves s'y développent et y attendent simplement l'arrivée d'un hôte mammifère.

La diversité des modes de transmission est très bien illustrée par un groupe de maladies telles que les fièvres hémorragiques virales. Ces affections rencontrées dans les climats tropicaux, ont des manifestations cliniques similaires ; ce sont : la fièvre de Lassa, la maladie à virus du Marburg, et la fièvre hémorragique du Crimée-Congo. Dans ces trois maladies, l'infection peut-être transmise d'individu à individu par contact direct. Mais la manière dont ces virus arrivent à atteindre leur hôte humain, à partir du réservoir animal, est intriguante. Le virus de Lassa, pour sa part, est fréquemment présent chez des souris et transmis à l'homme par l'ingestion de denrées comestibles contaminées par leur urine, le virus de Marburg, lui, est transmis à partir des singes et enfin, le virus de la fièvre hémorragique du Crimée-Congo, est transmis à partir des animaux domestiques aux hommes, par l'intermédiaire de morsures de tiques.

Pénétration à travers la peau

La couche épidermique de la peau peut être franchie de diverses manières, permettant ainsi la pénétration des micro-organismes. Le passage à travers des **abrasions** minimes ou des **blessures** ouvertes est le mécanisme le plus évident (voir tableau 69.1). Les micro-organismes eux-mêmes peuvent faciliter la péné-

Tableau 69.1. Pénétration directe à travers la peau

Maladie	Nom du micro-organisme	Groupe	Animal	Voies de pénétration alternatives
Bactéries				
Charbon	*Bacillus anthracis* (herbivores)	Bactéries Gram positive aérobies	Animaux domestiques	Inhalation, ingestion
Brucellose	*Brucella melitensis* *B. abortus* *B. suis* *B. canis*	Bacilles Gram négatifs	Chèvres, moutons Bétail Porcs Chiens	Inhalation, ingestion
Erysipeloïde	*Erysipelothrix rhusiopathiae*	Bacilles Gram positifs	Porcs, volailles, poissons	
Leptospirose	*Leptospira interrogans*	Spirochètes	Rongeurs, renards, animaux domestiques	Ingestion
Mélioïdose	*Pseudomonas pseudomallei*	Bacilles Gram négatifs	Rongeurs	Ingestion
Morve	*Pseudomonas mallei*	Bacilles Gram négatifs	Chevaux, animaux domestiques	Inhalation
Tularémie	*Francissella tularensis*	Bacilles Gram négatifs	Lapins, rongeurs	Inhalation, ingestion, vecteur arthropode
Maladie des griffes du chat	*Bartonella henselae*	Bacilles Gram négatifs	Chats, chiens suspectés	Morsures animales
Virus		Famille des Picornavirus	Bétail	
Maladie pied et main	Aphthovirus	Famille des Poxvirus	Moutons, chèvres	
Ecthyma contagieux	Parapox virus	Famille des Rhabdovirus	Bétail, chevaux	
Stomatite vésiculeuse	Vesicular stomatatis			
Parasites		Nématode		Chiens, chats, carnivores
Larva migrans cutanée	*Ancylostum caninum* (ankylostome du chien)	Nématode		
	Ancylostoma braziliense (ankylostome du chien			
Champignons	et du chat)			
Dermatophytes		Champignons	Chiens, chats, bétail	
Divers	Trichophytons zoophiles Microsporum			

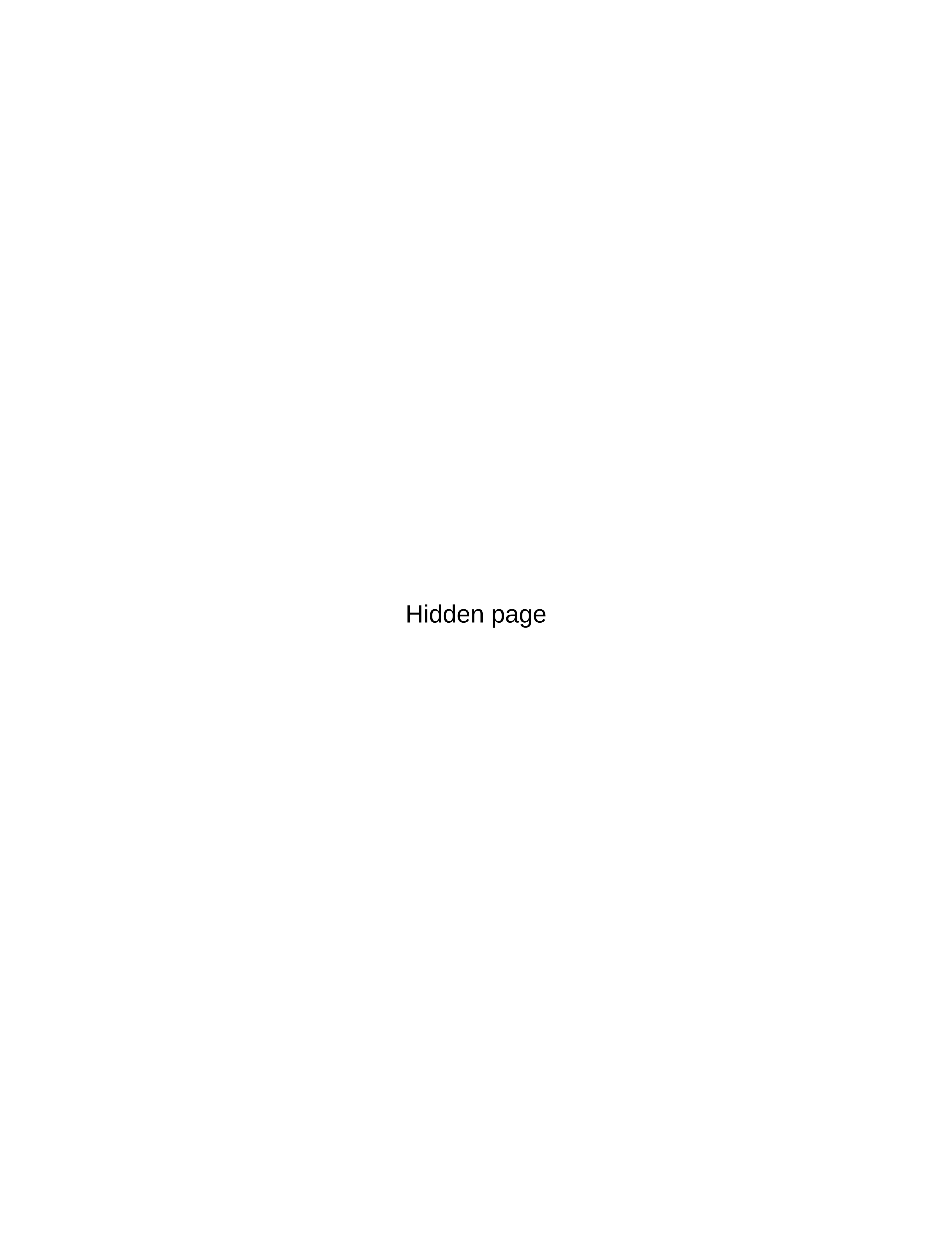

Hidden page

Tableau 69.3. Morsures animales

Maladie	Micro-organisme	Groupe	Animal	Porte d'entrée accessoire
Bactéries				
Pasteurellose	*Pasteurella multocida*	Bacille gram-négatif	Chiens, chats, oiseaux et mamifères sauvages	Pénétration trans-cutanée
Fièvre par morsure de rat	*Spirillum minor*	Spirille	Rats, souris, chats	Pénétration trans-cutanée, ingestion
	Streptobacillus moniliformis	Bacille gram-négatif	Rats, rongeurs, dindon	
«DF-2»	*Capnocytophaga canimorsus*	Bacille gram-négatif	Chiens	
Virus				
Rage	Virus de la rage	Rhabdovirus	Mamifères domestiques, sconses, renards, opossum, chauve-souris, bétail	
Encéphalite à Herpes B	Virus de l'herpes simien (Monkey Pox virus)	Herpes virus	Singes	
Champignons				
Blastomycose	*Blastomyces dermatitidis*	Chamigon dimorphique	Chiens	

d'autres sautent (les puces) ou rampent (les tiques ou les mites) (voir tableau 69.2). La transmission par vecteur arthropode peut-être soit mécanique soit biologique. En cas de transmission mécanique, le vecteur se contente simplement de transporter l'agent infectieux pour sa transmission. Les mouches piqueuses, par exemple, sont souvent des vecteurs mécaniques. Après avoir effectué un repas sanguin sur un animal infecté, l'insecte digère son repas sanguin et contamine ses cavités buccales et ses fèces. Ainsi lorsqu'il atteindra un humain, les micro-organismes pourront être transmis à l'occasion de la piqûre suivante. Dans un mode de transmission encore plus passif, les insectes peuvent transmettre les maladies sans piquer, seulement en contaminant les aliments par des micro-organismes qu'ils transportent sur leurs pattes. Les *Salmonelles* peuvent être transportées de cette manière par des mouches domestiques qui «les capturent» à partir des excréments des animaux infectés.

En cas de transmission dite biologique, une partie des cycles de développement du micro-organisme doit avoir lieu à l'intérieur du vecteur arthropode. C'est beaucoup plus fréquemment le cas chez les protozoaires, par exemple, dans la trypanosomiase africaine (maladie de Chagas), les micro-organismes se multiplient et passent par des stades successifs, lorsqu'ils se trouvent dans la réduve (punaise). Après que ces vecteurs aient sucé le sang des animaux infectés, les trypanosomes ingérés se multiplient dans l'intestin et se transforment en formes flagellées; les fèces de l'insecte sont alors infectés. Ils peuvent pénétrer dans l'hôte humain quand les fèces de l'insecte sont déposés au site de la morsure, durant le repas sanguin. Les trypanosomes peuvent ainsi accéder à leur hôte lorsque ce dernier se gratte à la suite de la morsure d'insecte, les faisant ainsi pénétrer à l'intérieur du tégument.

MORSURE ANIMALE

Les morsures animales introduisent deux sortes de flores dans les tissus profonds : la flore qui est présente à la surface de la peau de l'individu et celle qui est présente dans la bouche et les dents de l'animal mordeur. Le tableau 69.3 donne une liste des pathogènes le plus fréquemment transmis par morsure animale.

Le pathogène le plus communément associé aux morsures animales, particulièrement de chats, est une bactérie dénommée *Pasteurella multocida* , qui peut provoquer des infections de la peau et des tissus mous au site d'inoculation, mais peut aussi entraîner une infection disséminée après invasion du torrent circulatoire. Un état pathologique dénommé fièvre par morsure de rat peut aussi être causé par un des deux micro-organisme suivant, un gram négatif dénommé

Streptobacillus moniliformis et un spirillum, *Spirillum minor* . Ces deux micro-organismes sont des membres constitutifs de la flore oropharyngée des rats. Les maladies virales peuvent aussi être transmises par l'intermédiaire de morsures animales comme c'est le cas de la rage et des virus de l'herpès des singes. Ce dernier est habituellement transmis par la morsure des singes dans des zoos ou des laboratoires. Ces deux types de virus sont présents dans la salive de l'animal mordeur, tous deux sont neurotropes. Ils migrent vers le système nerveux central et entraînent paralysie, encéphalite, et éventuellement un arrêt respiratoire.

Inhalation

Les micro-organismes responsables de zoonoses peuvent être inhalés de deux manières : (a) à partir de gouttelettes infectées transmises sous forme d'aérosol, à partir du tractus respiratoire à des animaux, comme dans des cas de la tuberculose bovine ; ou (b) à partir d'un réservoir inerte, généralement le sol, qui a été contaminé avec les excrétats ou les carcasses des animaux infectés. C'est le cas de l'anthrax ou de la fièvre Q, affections causées par des micro-organismes sporulés, résistants aux conditions existant dans l'environnement. Tout naturellement, la manifestation clinique initiale des zoonoses acquises par inhalation, est une pneumopathie (tableau 69.4 (NDT: cette dernière peut cependant être «infraclinique» comme pour la fièvre Q). Les infections disséminées surviennent ensuite après invasion du torrent circulatoire.

Ingestion

La plupart des zoonoses qui sont acquises par ingestion sont dues à des bactéries ou à des parasites animaux (tableau 69.5). Les maladies bactériennes acquises par ingestion directe des micro-organismes, sont le plus souvent dues à des aliments contaminés. Les Salmonelloses sont apparues comme une des plus importante des zoonoses aux USA. Le réservoir des *Salmonella* comprend la volaille, les oeufs et les produits laitiers. L'adjonction d'antibiotiques aux aliments animaux a été considérée comme responsable de l'augmentation de la virulence et de l'infectivité de cette espèce bactérienne pour l'homme.

Les parasites animaux sont habituellement ingérés sous forme d'oeufs ou de kystes. Dans certains cas, il peuvent être activés par l'hôte humain et y réaliser une partie de leur cycle de vie. Dans les autres cas, le kyste peut contenir les organismes viables.

Tableau 69.4. Inhalation

Maladie	Micro-organisme	Groupe	Réservoir animal	Nature de l'inhalation	Portes d'entrée accessoires
Bactéries					
Charbon (maladie des trieurs de laine)	*Bacillus anthracis*	Bacille Gram-positif aerobie sporulé	Chèvres, moutons	Spores de la laine, Chasseurs	Pénétration trans-cutanée
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Bacille acido-alcoolo-résistant	Mamifères domestiques	Secretions respitoires contaminées	
Fièvre Q	*Coxiella burnetii*	*Coxiella*	Animaux domestiques	Sol, débris contaminés avec les excrétions animales	
Ornithoses (psittacose)	*Chlamydia psittaci*	*Chlamydia*	Perroquets, dindons, oiseaux	Excreta séchés des oiseaux infectés	
Champignons					
Histopasmose	*Histoplasma capsulatum*		Oiseaux, chauve-souris	Microconidies du sol contaminé	
Virus					
Chorio-méningite lymphocytaire	Virus de la chorio-méningite lymphocytaire	Famille des Arenavirus	Souris, cochon d'inde, rongeurs	Aerosols infectés	Pénétration trans-cutanée, morsure animale

Tableau 69.5. Ingestion

Maladie	Micro-organisme	Groupe	Animal	Type d'aliments contaminés	Portes d'entrée accessoires
Bactéries					
Brucellose	*Brucella melitensis* *B. abortus*	Bacilles Gram négatif	Chèvres, bétail	Produits laitiers	Pénétration cutanée
Infections à Campylobacter	*Campylobacter jejuni*	Bacilles Gram négatif	Mamifères domestiques, volatiles	Laits, eau, viande, volaille	
Listériose	*Listeria monocytogenes*	Bacilles Gram positif	Mamifères domestiques, rongeurs, oiseaux	Légumes, eau, fromage	Pénétration cutanée
Salmonellose	*Salmonella* (non typhiques)	Bacilles Gram négatif	Volatiles, mamifères domestiques, tortues	Lait, oeufs, viande, volaille, mollusques, crustacés	
Tuberculose	*Mycobacterium bovis*	Bacilles acido-résistants	Bétail	Lait	Inhalation
Virus					
Fièvre de Lassa	Famille des Arenavirus		Souris	Nourriture contaminée	Inhalation
Protozoaires					
Giardiase	*Giardia lamblia*		Animaux sauvages	Kystes dans l'eau	
Cryptosporidiose	*Cryptosporidium*		Veaux	Oocystes	
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii*		Chats	Oocystes des feces du chat, kystes tissulaires de viande insuffisamment cuite	
Helminthes					
Vers solitaire	*Taenia saginata*	Cestode	Bétail	Larve (cysticersque) dans du boeuf insuffisamment cuit	
	Taenia solium	Cestode	Porcs	Larve (cysticerque) dans du porc insuffisamment cuit; oeufs dans le sol	
	Diphyllobothrium latum	Cestode	Poissons	Larve dans du poisson cru	
	Echinococcus	Cestode	Chiens, moutons, rennes, caribous, loups	Oeufs	
Anisakiase	*Anisakis*	Nematode	Poissons marins	Larves dans du poisson insuffisamment cuit	
Trichinose	*Trichinella spiralis*	Nematode	Porcs, mamifères domestiques, mamifères sauvages, rongeurs	Larves enkystées	
Larva migrans Viscerale	*Toxocara canis* (vers ronds des chiens)	Nematode	Chiens	Oeufs dans le sol	

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques des zoonoses dépendent généralement de la porte d'entrée. En cas d'inhalation, la maladie primaire sera le plus souvent une pneumopathie. Si le micro-organisme pénètre à travers la peau, les manifestations primaires seront à type de cellulite, à proximité de la porte d'entrée souvent suivie par une lymphadénite locale (peste, tularémie, charbon). Les micro-organismes peuvent ensuite disséminer en direction d'autres organes ou tissus par le torrent circulatoire. L'ingestion conduit à des symptômes gastro-intestinaux précoces, plus tard des symptômes systémiques suivront par une dissémination via le torrent circulatoire. Pour les parasites, les manifestations cliniques dépendent de l'organe cible dans lequel se localisera le micro-organisme. Dans la cysticercose, celui-ci est le système nerveux central, avec des troubles fonctionnels dus à l'enkystement des larves dans le cerveau. Dans la trichinose, les myalgies seront la conséquence de l'enkystement des larves dans les muscles striés. Dans l'echinicoccose, les douleurs abdominales seront la conséquence de l'augmentation de taille des kystes dans le foie. Dans la giardiase, la diarrhée ou la malabsorption résulteront de l'invasion de l'intestin grêle par les trophozoïtes.

La presse, si bavarde dans l'affaire des rats, ne parlait plus de rien. C'est que les rats meurent dans la rue et les hommes dans leur chambre. Et les journaux ne s'occupent que de la rue. Mais la préfecture et la municipalité commençaient à s'interroger. Aussi longtemps que chaque médecin n'avait pas eu connaissance de deux ou trois cas, personne n'avait pensé à bouger. Mais en somme, il suffit que quelqu'un songeât à faire l'addition. L'addition était consternante. En quelques jours à peine, les cas mortels se multiplièrent et il devint évident pour ceux qui se préoccupaient de ce mal curieux qu'il s'agissait d'une véritable épidémie. C'est le moment que choisit Castel, un confrère de Rieux, beaucoup plus âgé que lui, pour venir le voir.

- Naturellement, lui dit-il, vous savez ce que c'est, Rieux ?

- J'attends le résultats des analyses.

- Moi, je le sais. Et je n'ai pas besoin d'analyses. J'ai fait une partie de ma carrière en Chine, et j'ai vu quelques cas à Paris il y a une vingtaine d'années. Seulement on n'a pas osé leur donner un nom, sur le moment. L'opinion publique, c'est sacré : pas d'affolement, surtout pas d'affolement. Et puis comme disait un confrère : «c'est impossible, tout le monde sait «qu'elle a disparu de l'Occident.» Oui, tout le monde le savait, sauf les morts. Allons Rieux, vous savez aussi bien que moi ce que c'est. Rieux réfléchissait. Par la fenêtre de son bureau, il regardait l'épaule pierreuse de la falaise qui se refermait au loin sur la baie. Le ciel, quoique bleu, avait un éclat terne qui s'adoucissait à mesure que l'après-midi s'avançait.

- Oui, Castel, dit-il, c'est à peine croyable. Mais il semble bien que ce soit la peste.

Castel se leva et se dirigea vers la porte.

- Vous savez ce qu'on nous répondra, dit le vieux docteur : «Elle a disparu des pays tempérés depuis des années»

- Qu'est ce que ça veut dire, disparaître ? répondit Rieux en haussant les épaules.

- Oui. Et n'oubliez pas : à Paris encore; il y a presque vingt ans.

- Bon, espérons que ce ne sera pas plus grave aujourd'hui qu'alors. Mais c'est vraiment incroyable.

On peut poser les questions suivantes au sujet de ce texte :

- Pourquoi «Les malades saignaient, écartelés» comme le medecin le décrit ?
- Pourquoi survient-il des tâches noirâtres ?
- Quelle est la raison de la mort massive des rats ?
- Comment cette maladie «étrange» peut-elle se répandre aussi rapidement ?

Perspectives historiques

Aucune maladie infectieuse n'a causée autant de ravages à la population mondiale que la peste. La première pandémie décrite est survenue au 6è siècle et a tué une population estimée à 100 millions de personnes en une cinquantaine d'années. La seconde pandémie majeure, la Peste Noire, originaire d'Asie s'est répandue au 14ème siècle dans le Proche Orient et l'Europe. En Europe uniquement, un quart de la population est mort de cette maladie. La troisième pandémie originaire de Burma, dans les années 1890, s'est étendue à partir des ports chinois et à partir de là aux autres continents, y compris l'Amérique du Nord par l'intermédiaire des rats infectés à bord des bateaux. Cette pandémie a permis l'infestation des rongeurs sauvages de nombreux pays. Des cas sporadiques peuvent survenir à partir de ces réservoirs. A peu près 25 cas confirmés sont repportés chaque année aux Etats-Unis, essentiellement dans les régions désertiques de l'Ouest.

Agent causal de la peste

la peste est due à un bacille gram négatif de la famille de Enterobacteriaceae appelée *Yersinia pestis*. Certaines colorations spéciales lui donnent une apparence bipolaire ressemblant à un épingle de sureté.

RENCONTRE

La maladie est essentiellement transmise par les puces entre rongeurs ou aux

humaines vivant dans des régions de zoonoses sont des populations particulièrement à risque à cause de la proximité des réservoirs animaux s'infectant de manière sporadique, avec un risque épidémique en cas d'épizoonoses, ou à l'occasion d'épisodes de forte mortalité parmi les rats. Dans ces circonstances, les puces, privées de leur hôte habituel massivement dessimé (les rats), s'attaquent aux humains comme substitut. Une épidémie explosive de peste primaire pulmonaire peut aussi résulter d'une transmission respiratoire directe de *Y. Pestis*, par l'intermédiaire de goutelettes d'aérosol.

ENTRÉE

Y. Pestis pénètre dans l'organisme soit par la piqûre de puce ou, plus rarement, par inhalation. La bactérie produit une coagulase dont l'action se conjugue avec une enzyme du tractus intestinal de certaines puces pour coaguler le sang ingéré. Il en résulte une matrice fibrino-bactérienne qui bloque la lumière du tractus intestinal. En conséquence, la puce ne peut plus se nourrir et devient affamée, et ainsi multiplie ses tentatives de repas infructueux. Ceci augmente les chances de transmission, particulièrement parce que la puce régurgite le micro-organisme au niveau de la piqûre .

DIFFUSION, MULTIPLICATION ET DOMMAGES

Un fois dans le tissu humain, *Y. Pestis* survit à la phagocytoses et se multiplie dans les macrophages. Pendant cette période, les micro-organismes produisent une capsule qui leur permet de résister aux phagocytoses ultérieurs. Les micro-organismes se multiplient exponentiellement et atteignent les aires ganglionnaires par le circuit lymphatique. Ces ganglions grossissent sous l'effet de la réponse inflammatoire, de l'oedème et d'une nécrose hémorragique conduisant aux lésions caractéristiques appelées «bubons» qui ont donné son nom à la forme bubonique de la peste. Les micro-organismes fabriquent un certains nombre de facteurs de virulence y compris les enzymes fibrinolitiques, une coagulase, les exotoxines, et l'endotoxine gram négatif. L'invasion bactérienne suivie par une inflammation s'installe dans tout l'organisme, et particulièrement le foie et la rate. Une coagulation intra-vasculaire disséminée peut produire des thrombus dans les capillaires du rein, des glandes surrénales, de la peau et des poumons. La «peste noire» doit son nom aux modifications hémorragiques diffuses au niveau de la peau, associées à une cyanose due à la pneumonie. Les symptômes peuvent débuter aussi tôt que le deuxième jour après l'exposition et habituellement commence par fièvre, maux de tête, douleurs diffuses, et malaise. Les patients qui ont une augmentation des bubons inguinaux de manière caractéristique plient et étendent leurs extrémités dans le but d'immobiliser les lésions et de diminuer la douleur. L'extrême tension (douleur pulsatile) apparaît très tôt et est une caractéristique diagnostique de la peste. La maladie existe sous deux autres aspects principaux, la septicémie pesteuse et la peste pulmonaire, tous deux grevés d'une très forte mortalité.

PRÉVENTION

La peste peut être prévenue en contrôlant les puces avec des insecticides et par élimination des rongeurs, et en améliorant les dispositifs de contrôle sanitaire. La thérapeutique antibiotique est assez efficace, ce qui rend la quarantaine des patients et de leur contact beaucoup moins important de nos jours. Les bateaux provenant de ports connus comme étant infectés par la maladie doivent être mis en quarantaine et leur cargaison fumigée. Des protections adaptées placées autour de chaque amarre au niveau des quais, préviendra la possibilité pour les rats de quitter ou d'entrer dans le navire.

LECTURES CONSEILLÉES

Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals, 2nd ed. Washington, DC: Pan American Health Organization, WHO, 1989.

Butler T. Plague and other *Yersinia* infections. New York: Plenum Press, 1983.

Last JM, ed. Maxcy-Rosenau public health and preventive medicine, 11th ed. New York: Appleton-Century-Crofts, 1980.

Steele JH, ed. CRC handbook series in zoonoses. Boca Raton: CRC Press, 1979-1982.

Fièvre d'origine indéterminée

70

David T. Durack

La fièvre est une expérience universelle et répétée pour le genre humain. Ce phénomène d'augmentation de la température est si familier que chacun est capable d'en apprécier la signification. La plupart des épisodes sont transitoires et insignifiants, à l'inverse, d'autres témoignent d'une maladie grave. Ce chapitre pose le problème des fièvres qui persistent plusieurs semaines, sans explication immédiate. On retient donc le terme de fièvre d'origine indéterminée (FOI).

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE

La température corporelle dépend de la balance entre les gains et les pertes de chaleur. Les principales sources de chaleur sont issues du métabolisme, dans les pays chauds, elles comprennent la radiation, la convection et la conduction de la chaleur environnante. La chaleur est transmise dans l'environnement par radiation, convection et évaporation de la sueur; un peu de chaleur est perdue par l'air expiré. Chez les animaux à température stable, la température corporelle est maintenue dans un champs de variation étroit par les centres thermorégulateurs, localisés dans la zone pré-optique de l'hypothalamus, près du plancher du troisième ventricule. Chez l'individu en bonne santé, avec un sommeil normal, les variations diurnes montrent une plus basse température entre minuit et midi, et une plus haute température l'après-midi et le soir.

Les stimuli externes, comme les micro-organismes pathogènes donnent de la fièvre par l'intermédiaire d'une séquence d'événements complexes. Les microbes ou leurs produits agissent comme des pyrogènes exogènes, qui stimulent les macrophages, sécrétant à leur tour une substance pyrogène endogène dans la circulation sanguine. Cette substance est l'interleukine 1 (IL-1), responsable de la fièvre ainsi que d'autres réponses biologiques (Chapitres 6, 7, 9 et 62). L'IL-1 est le médiateur final par l'intermédiaire duquel divers stimuli entraînent de la fièvre. L'IL-1 circule vers les centres thermorégulateurs et «re-règle le thermostat» à un niveau plus haut. (Cette étape passant par la synthèse de certaines prostaglandines peut être interrompue par l'aspirine ou d'autres inhibiteurs des prostaglandines). Les centres thermorégulateurs stimulent alors les réponses vasomotrices permettant d'économiser la chaleur par constriction des vaisseaux sanguins cutanés, et par stimulation du grelottement, qui lui-même produit de la chaleur par contraction rapide et incontrôlée des muscles constricteurs. A l'inverse, l'organisme peut lui-même éliminer la chaleur par radiation, au moyen de la vasodilatation des vaisseaux périphériques et évaporation de la sueur.

Tableau 70.2. Exemples de manifestations cliniques et biologiques au cours des FIO, et maladies en cause

	Différents diagnostics	Examens utiles
Lymphadénopathies	Cytomégalovirus, Epstein-Barr virus	Recherche des anticorps
	Cancer, surtout lymphomes	Biopsies, Scanner
	Lymphogranulomatose vénérienne	Biopsies, sérologie
	Toxoplasmose, tularémie	Sérologie, biopsie
	Maladie des griffes du chat	Biopsie, coloration spéciale
Pneumonie	Cytomégalovirus	Biopsie pulmonaire, sérologie
	Tularémie, psittacose, fièvre Q	Sérologie
	Infection fongique	Biopsie, sérologie
Souffle cardiaque	Rhumatisme articulaire	Échographie cardiaque, sérologie
	Endocardite infectieuse	Hémocultures, échographie cardiaque
	Myxome de l'oreillette	Échographie cardiaque
Anémie	Endocardite infectieuse	Hémocultures
	Tuberculose	Test d'hypersensibilité retardée, biopsies, cultures
	Tumeur maligne	Biopsie des tissus atteints
	État préleucémique	Myélogramme, biopsie médullaire
Lymphocytose	Tuberculose	Test cutanés, culture, colorations
	Mononucléose infectieuse	Sérologie Epstein Barr virus
	Infection à cytomégalovirus	Sérologie cytomégalovirus, culture
Neutropénie	Lupus systémique	Anticorps antinucléaires, anti-DNA
	Tuberculose	Tests cutanés, cultures, colorations
	Lymphome	Biopsies des tissus atteints
	Neutropénie cyclique	Hémogrammes répétés trois fois par semaine pendant un mois
Monocytose	Tuberculose	Tests cutanés, cultures, colorations
	Brucellose	Sérologie brucellose
	Maladie de Hodgkin	Biopsies des tissus atteints
	Entérocolite inflammatoire	Endoscopies digestives, examens barytès
Vitesse de sédimentation élevée	Endocardite infectieuse	Hémocultures
	Artérite temporale	Biopsie artère temporale
	Rhumatisme articulaire aigu	ASLO, prélèvements de gorge et de liquide
	Maladie de Still	Diagnostic clinique / articulaire et culture
	Lymphome	Biopsie des tissus atteints
	Thyroïdite subaiguë	Anticorps antithyroglobuline
Hypercalcémie	Adénome parathyroïdien	Examens endocriniens
	Cancer du rein	Urographie intraveineuse, culot urinaire
	Sarcoïdose	Radiographie pulmonaire, enzyme de conversion de l'angiotensine
Augmentation des phosphatases alcalines	Maladie hépatique, obstructive ou infiltrative, comprenant les infections et les tumeurs	Scanner foie-rate, biopsie hépatique pour une tumeur
	Hypernéphrome	Urographie intraveineuse
	Thyroïdite subaiguë	Anticorps antithyroglobuline
	Ostéomyélite subaiguë	Scintigraphie osseuse
	Maladie de Still	Diagnostic clinique
Baisse du complément	Artérite temporale	Biopsie
	Endocardite infectieuse	Hémoculture
Facteur rhumatoïde	Connectivite	Auto-anticoprs
	Endocardite infectieuse	Répétition du dosage, hémocultures
	Personnes âgées	Répétition du dosage
	Collagénoses	Auto-anticorps

occulte, comme une maladie de Hodgkin. L'association d'une échographie cardiaque normale, sans végétation sur les valves cardiaques, et la négativité des hémocultures éliminait une endocardite infectieuse.

A ce stade, le diagnostic de présomption était celui de tuberculose rénale. Mr J. était traité empiriquement par l'association isoniazide, ethambutol et rifampicine. Six semaines plus tard, la fièvre avait disparue, et l'état général se normalisait, malgré la persistance d'une leucocyturie. Le laboratoire de bactériologie retrouvait des bacilles acido-résistants, probablement *Mycobacterium tuberculosis*. L'identification complète et ainsi la confirmation du diagnostic prirent encore deux semaines. Mr J. poursuivit son traitement par INH et rifampicine pour une

bactéries dans l'urètre à l'interface cathéter-méat. Cette bactérie «non pathogène» est devenue une source d'infections nosocomiales significatives alors qu'elle cause rarement de maladies à l'extérieur de l'hôpital.

Comme beaucoup de pathogènes associées aux infections nosocomiales, les *Serratia* ont acquis d'importantes résistances aux antibiotiques. Les bactéries Gram-négatif, qui possèdent des résistances multiples aux antibiotiques d'origine plasmidique, sont très fréquemment rencontrées dans les infections nosocomiales. Les transferts plasmidiques surviennent aussi bien entre les différentes souches d'une même espèce qu'entre différents genres. Le **transfert de résistance aux antibiotiques** a été démontré dans l'urine de patients porteurs de cathéter de Foley et sur leur peau. Vraisemblablement, le transfert de résistance aux antibiotiques a aussi lieu dans le tractus gastro-intestinal. Les pathogènes résistants aux antibiotiques sont devenus si fréquents que nous rencontrons régulièrement des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline, ou des bactéries gram-négatif résistants aux aminosides, dans les infections nosocomiales. Les exemples de pathogènes nosocomiaux sont présentés dans le tableau 71.1. La liste des pathogènes qui peuvent causer des infections nosocomiales comprend en réalité les agents responsables de la plupart des infections. Si l'on considère l'existence d'un niveau d'hygiène insuffisant comme ceux qui sont fréquemment rencontrés dans les pays en voie de développement, la poliomyélite, la rougeole, le tétanos, la tuberculose peuvent être considérés comme des problèmes nosocomiaux.

RENCONTRE

Un hôpital est un environnement ou les micro-organismes peuvent être transmis par une grande variété de manières soit d'un individu à l'autre, soit du personnel soignant au patient (Fig. 71.1). La transmission entre individus peut être directe, par l'intermédiaire de contact manuel, ou indirect par inhalation, ingestion, ou ponction à travers le tégument. On peut citer comme exemple les infections dues au staphylocoque méthicilline-résistant, qui se transmettent directement entre patients ou par l'intermédiaire du personnel soignant. Le bacille de la tuberculose est transmis par voie d'aérosol ou par inhalation. Les agents viraux, comme ceux de la varicelle ou de la grippe, peuvent être transmis par voie aérienne à des individus immuno-déprimés sensibles. Le sang, qui est utilisé pour les transfusions, peut être contaminé avec du virus des hépatites A, B, ou C ou le VIH. Les personnels manipulant la nourriture peuvent la contaminer

Tableau 71.1. : Infections communément acquises à l'hôpital et les principaux micro-organismes responsables

Types d'infections	Micro-organisme responsable
Plaies chirurgicales	*Staphylococcus aureus* *Escherichia coli* *Streptococcus faecalis*
Pneumopathie	*Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus* *Enterobacter* sp. *Escherichia coli*
Catheter intraveineux	*Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus faecalis* *Candida* sp.
Catheter urinaire	*Escherichia coli* *Streptococcus faecalis* *Pseudomonas aeruginosa* *klebsiella* sp.

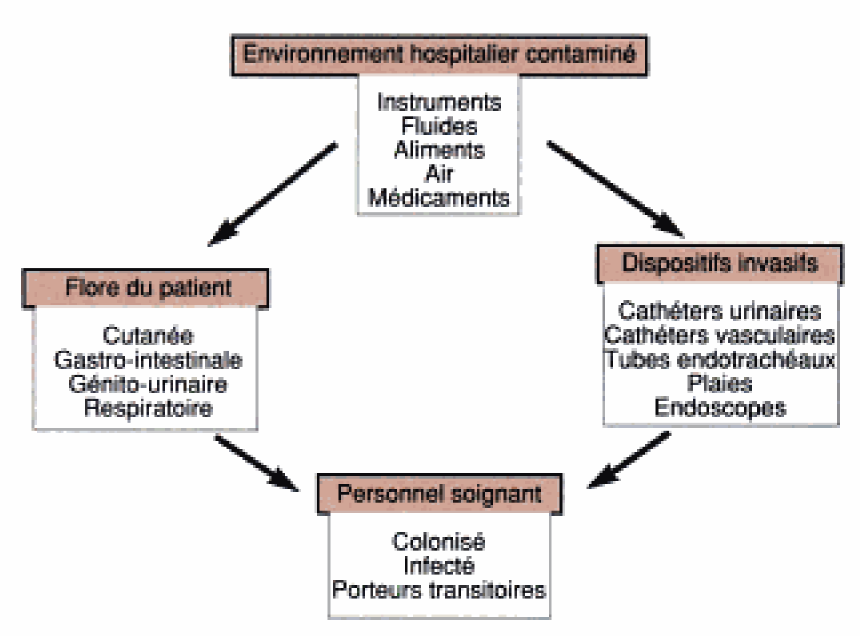


Figure 71.1. Sources d'infections acquises à l'hôpital

et par voie de conséquence, les patients, les médecins ou les infirmières peuvent introduire des micro-organismes dans les tissus profonds, à l'occasion d'interventions chirurgicales ou lors du parage des plaies chirurgicales ou non. On peut suivre «à la trace» certaines épidémies inhabituelles qui sont transmises par des **porteurs spécifiques** parmi les membres de l'équipe soignante. Par exemple, une épidémie bien documentée a été causée par un streptocoque du groupe A, qui a été attribué à des porteurs sains qui avaient des contacts avec des patients en salle opératoire. Dans une autre épidémie, les micro-organismes ont été localisés au niveau vaginal chez le porteur sain, et à partir de là ont été probablement aérosolisés par l'intermédiaire des mouvements normaux du corps.

Les micro-organismes qui atteignent les patients peuvent être **endémiques** dans l'environnement hospitalier. Les exemples particuliers comprennent les champignons qui causent l'aspergillose, qui peuvent être présents sous forme de moisissures plus ou moins visibles sur les murs des salles humides ou dans les panneaux de construction. Des infections par des organismes exogènes peuvent aussi être acquises à partir de matériel chirurgical mal stérilisé ou à partir de solutions de décontamination infectées ! Heureusement, ces événements sont rares dans un hôpital bien organisé.

Les patients acquièrent des infections nosocomiales à cause d'une rupture dans leurs propres défenses et par leur incapacité à combattre l'infection. Ces brèches surviennent le plus souvent comme conséquence de manoeuvres **thérapeutiques ou diagnostiques invasives,** que les médecins mettent en oeuvre chez leur patient. Ainsi, le site le plus fréquent d'infections nosocomiales est le tractus urinaire, à cause de la cathétérisation vésicale qui est très fréquemment mise en oeuvre chez les patient alités ou grabataires. La sonde de Foley, très fréquemment utilisée, passe au travers de la barrière muqueuse normale et facilite la pénétration des micro-organismes qui colonisent normalement la peau ou le méat urinaire. Ensuite, Les infections les plus fréquentes sont les blessures chirurgicales, suivies par les infections respiratoires, chacune d'entre elles impliquant des procédures invasives.

ENTRÉE

Pénétration cutanée

Les cathéters intra-veineux ou les dispositifs destinés à mesurer la pression intra-vasculaire sont autant de brèches dans la barrière cutanée. Plus longtemps

ces conséquences peuvent être extrêmement graves. Ces patients nécessitent souvent des interventions chirurgicales multiples pour retirer les os, les cartilages et les autre tissus nécrosés ou dévitalisés.

Les infections des plaies chirurgicales sont celles, parmi les infections nosocomiales, qui sont les plus coûteuses. Certaines sont facilement évitables. Elles sont souvent dues à *S. aureus*, mais l'exemple présenté ici illustre que *S. epidermidis*, qui est un commensal normal de la peau, peut aussi devenir un pathogène indiscutable. Dans le cas de Madame Z., la source d'infection est très probablement sa propre flore cutanée. Comme dans le cas général, l'installation de l'infection dépend de la taille de l'inoculum, du potentiel pathogénique de la souche concernée, et de l'état des défenses de l'hôte. Tous ces facteurs doivent être pris en considération avant la planification d'un traitement chirurgical. Dans les cas où la survenue d'une infection pourrait être dévastatrice, comme dans la mise en place d'un implant artificiel de hanche, les chirurgiens doivent aller très loin en matière de prévention, comme utiliser des hottes à flux laminaire ou d'antibiotiques prophylactiques.

Cas clinique N° 3 - Bactériémie primaire

Monsieur S. un homme de 55 ans est hospitalisé pour un infarctus myocardique aigu. La sévérité de son état nécessita la mise en place d'un cathéter de mesure de la pression et du volume d'éjection cardiaque. Malheureusement, le cathéter dut rester en place quelques jours de trop. Six jours après son infarctus, il développa une fièvre avec leucocytose et une inflammation au site d'insertion. Quatre hémocultures furent posostives à S. aureus. *Il fut traité par des antibiotiques, par voie intra-veineuse ; mais 7 jours après l'institution du traitement, un souffle cardiaque d'apparition récente fut noté. L'échographie révéla la présence d'une végétation sur la valve tricuspide. L'état de Monsieur S. nécessita 4 semaines d'antibiothérapie pour traiter cette endocardite, qui était donc due au cathéter et consécutive à son séjour à l'hôpital.*

Ce cas est un bon exemple de bactériémie primaire, qui l'on définit par l'impossibilité de l'attribuer à une quelconque localisation infectieuse. Cette bactériémie primaire est fréquemment la conséquence d'une voie veineuse contaminée ou associée avec une granulopénie chez les patients leucémiques sous immunosuppresseurs.

Il existe plusieurs localisations, de la bouteille jusqu'au cathéter intra-veineux où la contamination peut survenir, au décours de la thérapeutique intra-veineuse. Le risque d'infection consécutive à l'installation d'un cathéter est généralement influencé par le type de cathéter utilisé et la durée de la cathétérisation. Les patients qui ont des cathéters de grand diamètre nécessitant une mise en place chirurgicale, ont un risque plus élevé. Si le cathéter est laissé en place 48 heures ou plus, il existe un risque de 2 à 3% de bactériémie. Dans l'exemple cité, le patient développa une endocardite, une complication rare mais reconnue. Les pathogènes les plus habituels sont *S. aureus*, *S. epidermidis*, un certain nombre de bacilles gram négatif et les *Candida* (Tableau 71.1).

Des épidémies nationales sont aussi survenues, par contamination des liquides pour perfusion à l'intérieur même des bouteilles, au moment de la fabrication. Les pathogènes qui ont été impliqués dans ces cas sont des espèces réputées non pathogène du genre *Entérobacter*. Ces micro-organismes sont capables de pousser dans des solutions sucrées à température ambiante.

On peut aussi voir des bactériémies primaires au cours des leucémies ou des lymphomes, lorsqu'il existe un granulocytopénie comme conséquence de la thérapeutique anti-cancéreuse. Ces patients deviennent fréquemment bactériémiques, le plus souvent à partir d'un point de départ intestinal. Les pathogènes les plus fréquemment rencontrés sont, dans ce cas, des bacilles gram négatif qui sont, soit originaires de la flore endogène du patient, soit acquis de manière exogène dans l'environnement hospitalier.

Cas clinique N° 4 - Pneumopathie nosocomiale

Madame J. est hospitalisée pour une chimiothérapie dans le cadre d'une leucémie aiguë. Pendant une période de trois semaines, sa numération leucocytaire restait basse à cause de sa chimiothérapie. A la fin de cette période, elle développa une pneumopathie infiltrative et une sinusite. Elle fut traitée par des antibiotiques à large spectre, mais ne répondit pas au traitement. L'envahissement pulmonaire continuant à s'aggraver, on dut procéder à une biopsie pulmonaire. Une espèce particulière d' Aspergillus (A. fumigatus) *fut cultivée à partir de ce prélèvement. Un traitement par amphotericine B fut entrepris, mais elle continua à s'aggraver et mourut en une semaine.*

L'aspergillose nosocomiale, considérée comme rare, est récemment devenue plus fréquente chez les patients immuno-déprimés. Un certain nombre d'épidémies furent rapportées comme liées à des constructions dans l'hôpital ou la contamination des systèmes de traitements d'air. Un grand nombre de spores fongiques en suspension dans l'air conduit à une colonisation naso-pharyngée puis bronchique. L'immnusuppression consécutive à granulocytopénie, associée à l'usage d'antibiotiques à large spectre, favorise l'installation du micro-organisme dans les voies respiratoires.

C'est un exemple d'une forme relativement rare d'acquisition d'un micro-organisme, qui peut causer une pneumopathie nosocomiale. Plus souvent, les patients aspirent leur contenu stomacal ou nasopharyngé, à cause du terrain débilité. Ces infections sont fréquemment dues à une flore bactérienne mixte, aérobie et anaérobie. Malheureusement, la pneumopathie nosocomiale est très peu évitable et représente la moins prévisible de toutes les infections nosocomiales, et reste associée à un taux élevé de mortalité.

Cas clinique N° 5 - Infections nosocomiales transmises par le sang

Le Docteur T. fut victime d'une blessure par piqûre d'aiguille en la recapuchonnant, après avoir prélevé un patient «usager» de drogues intra-veineuses. Deux mois plus tard, le Docteur T. se plaignit d'arthralgies, de fatigue, de malaise, et devint ictérique. Il guérit lentement mais perdit trois mois de travail, une hépatite B fut diagnostiquée.

Depuis quelques décennies, l'hépatite B a été reconnue comme cause d'infection nosocomiale, à la fois pour les patients et les prestataires de soins. Les transmissions par piqûre d'aiguille sont un facteur exposant, avec un taux de transmission approchant les 25%. Les transfusions sanguines constituaient la menace la plus importante pour les patients, avant le début des années 70. Heureusement, une fois le risque de transmission de l'hépatite B connue et en utilisant un dépistage de l'antigène HBs, il a été possible de réduire considérablement le taux de transmission sanguine de ce virus.

La transmission par piqûre d'aiguille, qui survient le plus souvent au moment du recapuchonnage, est largement le plus fréquent des modes de transmission, et représente 30% des blessures accidentelles. L'hépatite B peut être évitée par vaccination, qui doit être prescrite à tous les prestataires de soins. Cependant, la transmission par piqûre d'aiguille de l'hépatite C ou du VIH peut aussi survenir, ainsi que celle de l'hépatite B par manque d'information.

CONTRÔLE

Le contrôle des infections nosocomiales nécessite une prise de conscience de tous les intervenants dans le système de soin. **Le lavage des mains**, après contact avec les patients, est une mesure simple mais très souvent négligée. Elle peut faire diminuer la transmission des micro-organismes entre l'équipe soignante d'une part et les patients d'autre part. L'usage de **techniques d'asepsie** au décours des procédures chirurgicales ou des autres procédures invasives, sous la forme d'entraînement technique, prévient significativement ces infections.

Les hôpitaux ont mis en place des **comités de lutte contre l'infection**, qui ont pour rôle de centraliser tous les aspects du contrôle de l'infection à l'intérieur de l'institution. Ils supervisent la surveillance des infections acquises à l'hôpital, et établissent les chartes ou les procédures pour prévenir de telles infections. Ils ont le pourvoir d'intervenir lorsque des problèmes épidémiques surviennent. La plupart des hôpitaux ont des **personnels hygiènistes particuliers** qui sont des praticiens compétents dans le contrôle des infections, et qui sont en quelque sorte "les yeux et les oreilles" du comité. Ces personnes sont responsables du "traçage" des épidémies, du suivi du taux d'infection, et déterminent le niveau nécessaire d'isolation des patients. Mais il reste encore beaucoup à faire et à apprendre. Bien sûr, des efforts intenses sont investis pour tenter de prévenir ces infections, dont le nombre augmente surtout chez les patients immuno-déprimés et notamment pour trouver des mesures efficaces pour prévenir les pneumopathies nosocomiales.

LECTURES CONSEILLÉES

Altemeir WA, Burke JF, Pruitt BA, Saudusky WR, eds. Manual of control of infection in surgical patients, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1984.

Bennett JV. In: Brachman PS, ed. Hospital infections, 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1986.

Dixon RE, ed. Nosocomial infections. Stoneham, MA: Yorke Medical Books, 1981.

Wenzel RP, ed. Prevention and control of nosocomial infections. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987.

Wenzel RP, ed. CRC handbook of hospital acquired infections. Boca Raton: CRC Press, 1981.

Salmonella, dominent largement parmi les épidémies confirmées et constituent plus de la moitié des cas reportés dans le cadre des intoxications alimentaires. Ceci est du en partie à la facilité de mise en évidence de l'agent infectieux et à la vigilance des médecins et du public. Les *Shigella*, sont le genre le plus fréquemment rencontré ensuite, associé à plus de 20 % des cas reportés. *S. aureus* et *C.perfringens* viennent ensuite associés à 5 à 6% des cas reportés. Le genre *Campylobacter*, l'hépatite A et le virus de Norwalk et d'autres pathogènes sont des causes beaucoup moins fréquentes. Les parasites et les agents chimiques acquis au décours d'alimentation sont rares.

Il est important de noter que les aspects étiologiques sont très variables à travers le monde. Ils dépendent de nombreux facteurs comme les habitudes alimentaires, la vigilance des cliniciens et du public et les performances des laboratoires. Ainsi, aux États Unis les intoxications alimentaires dues à des *Salmonella* ou des *Shigella* représentent à peu près 70% des épidémies. A l'opposé, *C. Perfringens* est impliqué dans plus de 90% des intoxications reconnues en Angleterre et au Pays de Galles. C'est aussi le cas au Japon, où il existe un profil étiologique différent avec les gastro-entérites à *Vibrio parahaemolyticus*, qui représentent plus de 50% des épidémies rapportées. En ce qui concerne les voyageurs, à partir des USA et en direction des autres pays comme le Mexique, la cause la plus fréquente de diarrhée («tourista») est une variété entérotoxinogène d'*Escherichia coli*.

INTOXICATIONS

Cas n°1 - *Staphylococcus aureus*

Alors que l'avion volait à 35 000 pieds, le personnel de cabine distribuait un déjeuner qui comprenaitdes sandwiches au jambon. Deux heures plus tard, 2/3 des passagers voyageant à bord du 747 présentaient nausées et vomissements, et une diarrhée pour à peu près 1/3 d'entre eux. La file d'attente pour les toilettes atteignait le niveau de l'aile! Comme conséquence d'épidémies antérieures, les règles étant de servir au niveau du cockpit des repas différents prirent tous leurs effets.

Quelle a été la cause de cette épidémie ?

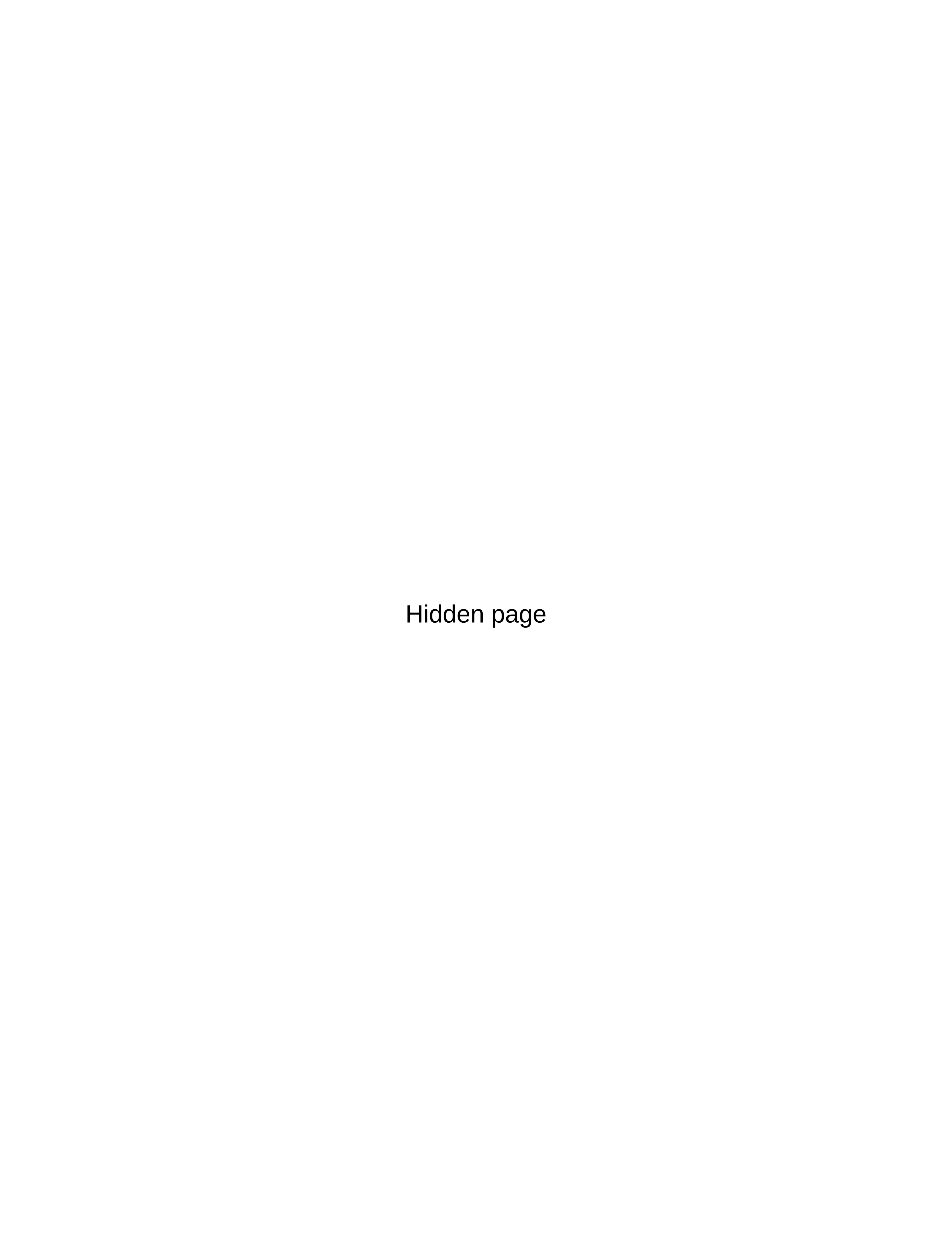
Comment un aliment pouvait affecter un si grand nombre de personnes ?

Dans le cas épidemique décrit, quasiment 2/3 des passagers prirent pour repas du jambon découpé par un chef qui avait une lésion pustulaire à la main. *S. aureus* fut isolé à partir de la lésion et une souche identique à partir du jambon. Les passagers avaient ingéré donc une nourriture contaminée avec une des nombreuses toxines de *S. aureus*.

RENCONTRE

Les épidémies d'intoxication alimentaire dues aux staphylocoques sont caractérisées par un début explosif, une à six heures après la consommation de l'aliment contaminé. Les taux d'attaque sont généralement élevés, parce que de très petites quantités de toxines staphylococciques suffisent à entraîner des symptômes. Dans une épidémie atteignant des familles et avec des doses uniformes d'entérotoxine, quasiment 100% des individus sont atteints. **L'entérotoxine du staphylocoque est résistante à la chaleur** et est encore présente dans l'aliment après cuisson même si l'agent étiologique a été détruit.

Les épidémies dues au staphylocoque peuvent survenir à n'importe quel moment de l'année, mais sont reportés de manière plus fréquente durant la période chaude. Les staphylocoques sont «portés» par un si grand nombre de personnes que la préparation de l'aliment à n'importe quelle étape peut-être mise en cause. La plupart des épidémies sont évoquées à l'occasion de grands rassemblements de personnes, comme des écoles, des groupes de pique-nique, des clubs et des restaurants. De nombreux types d'aliments ont été impliqués : jambon, boeuf en conserve, porc, ou toute viande salée mais aussi les gâteaux ou les pâtisseries qui sont fourrés à la crème. Les pommes de terre et les salades de


Hidden page

incriminé. La fièvre, les frissons et les maux de tête ou d'autres signes généraux d'infection, sont généralement absents.

La maladie est de durée courte, 24 heures ou moins. Des issues fatales ont rarement été rapportées sauf chez les patients débilités ou hospitalisés.

ENTÉRITE NÉCROSANTE

L'entérite nécrosante (*enteritis necroticans* ou «pig-bel» en anglais) est une infection très différente, caractérisée par des taux d'attaque et une mortalité très élevés, survenant chez des enfants de Nouvelle Guinée. Les épidémies dues à cette maladie ont été clairement reliées à la consommation de porc, à l'occasion de grandes fêtes de nativité. Le porc incomplètement cuit est consommé en grande quantité, pendant une période de trois à quatre jours.

C'est une maladie nécrosante sévère de l'intestin grêle, qui après une période d'incubation de 24 heures, débute par une douleur abdominale intense, des diarrhées sanglantes, des vomissements et un choc. Le taux de mortalité est d'environ 40%, habituellement par perforation intestinale. Cette maladie est causée par une toxine dénommée β-toxine, qui est une protéine de 35 Kilodaltons, particulièrement sensible aux protéases et rapidement inactivée dans la lumière intestinale par les enzymes telles que la trypsine. La maladie atteint habituellement les populations qui consomment d'importants repas, riches en protéines qui dépassent des capacités trypsinique de l'intestin.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'intoxication à *C. perfringens* doit être envisagé en face de toute affection intestinale caractérisée par des douleurs abdominales et une diarrhée sévère ou modérée, non accompagnée de fièvre et de frissons. Habituellement, un grand nombre de personnes sont impliquées dans l'épidémie ; l'aliment suspect est du boeuf ou du poulet qui a été cuit à l'étouffée, rôti, ou bouilli précocement et que l'on a ensuite laissé reposer sans réfrigération. La période d'incubation est de 8 à 14 heures ; certaines épidémies présentent des périodes d'incubation plus courtes de 5 à 6 heures ou plus longues de jusqu'à 22 heures.

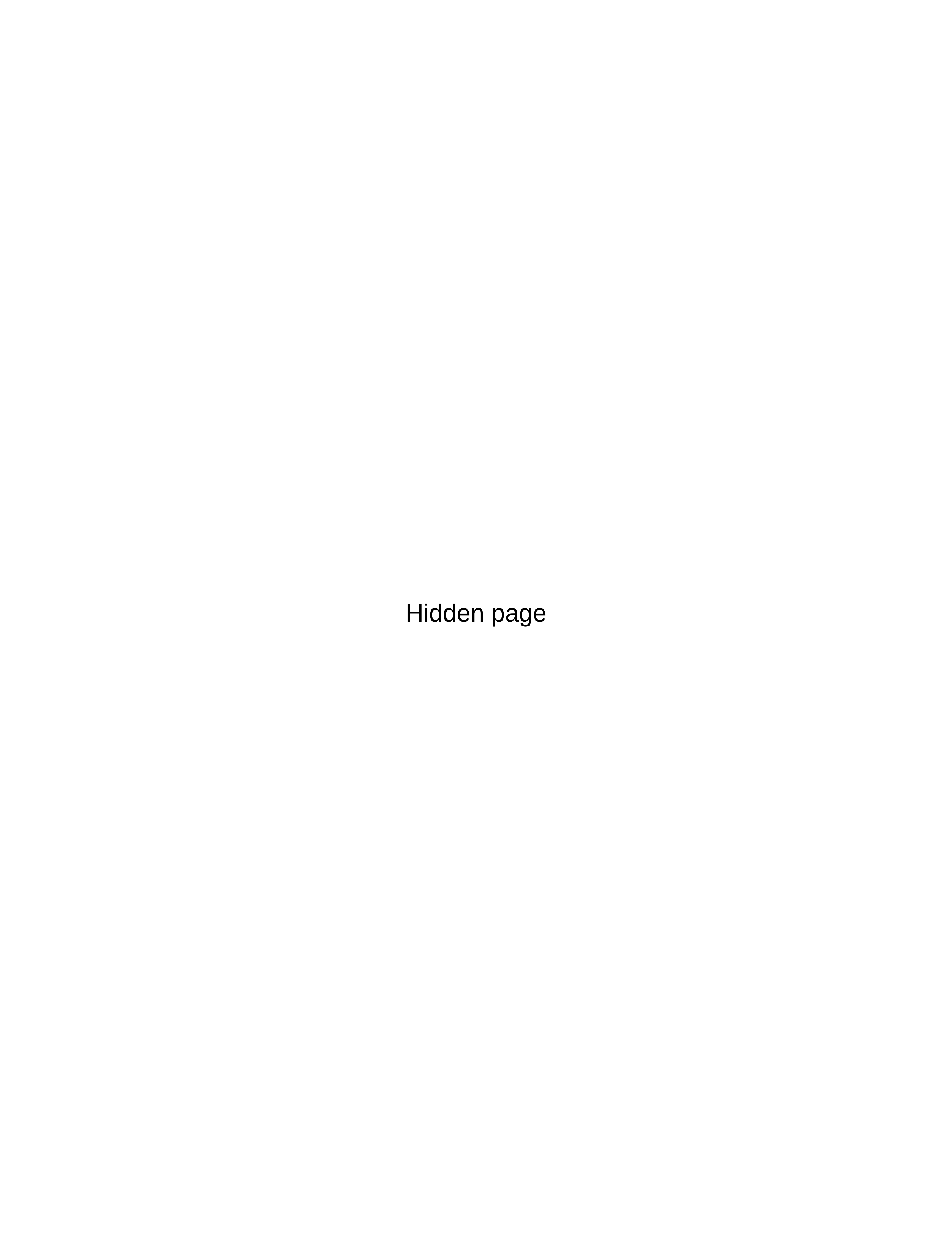
La forme clinique due à l'intoxication alimentaire par *Bacillus cereus* peut avoir des symptômes similaires, et peut-être distinguée uniquement par l'étude bactériologique. Les souches de *E. coli* entérotoxinogènes peuvent aussi produire des symptômes similaires, mais une fièvre modérée est souvent présente. *Vibrio cholerae* entraîne une diarrhée plus profuse, qui aide à différencier de l'intoxication clostridienne. Les intoxications à *Salmonella* ou à *Campylobacter* sont souvent accompagnés de fièvre, de période d'incubation plus longue et de symptômes systémiques plus marqués.

Parce que *C. perfringens* peut être isolé de selles normales, il est utile d'utiliser un système de sérotypie pour distinguer les différentes souches dans un cas d'épidémie (20 différents sérotypes décrits), c'est le même sérotype de *C. perfringens* qui sera retrouvé chez tous les malades ainsi que dans l'aliment incriminé. Si des échantillons d'aliment ne sont pas disponibles, le diagnostic peut être fait par isolement du micro-organisme d'un même sérotype à partir des selles de la majorité des patients infectés et pas des contrôles disponibles. En l'absence de telles données, une culture riche de 10^5 micro-organismes/g de selle ou plus, est hautement évocatrice.

Cas n°3 - *Bacillus cereus*

UN CAS D'ÉPIDÉMIE

Six étudiants en médecine revinrent en cours après une pause déjeuner à China Town. Ce dernier comprenait une soupe chaude et aigre, des rouleaux de printemps, du riz frit, et trois autres entrées chinoises. Deux heures plus tard, alors qu'ils assistaient



mode de transmission et de l'étiologie d'un certain nombre de cas groupés. C'est probablement la plus intuitive des méthodes utilisées en épidémiologie, mais certainement pas la seule. L'étude des **cas témoins**, le **suivi de cohortes**, et les **interventions épidémiologiques** sont d'autres méthodes qui seront discutées plus loin.

Une **investigation épidémiologique** est mise en oeuvre lorsqu'il existe **une augmentation du nombre de cas d'une maladie par rapport à ce qui est considéré comme normal ou standard.** Dans l'étude réalisée au Connecticut, il était nécessaire de déterminer tout d'abord s'il s'agissait effectivement d'une épidémie. La mise en évidence d'une épidémie dépend uniquement de l'incidence relative d'une maladie dans une population donnée et non pas d'un niveau de base absolu. Par exemple, avant la possibilité du vaccin antipoliomyélitique dans les années 50, il y avait à peu près 50 000 cas de maladie par an. Après que le vaccin ait été largement utilisé, le nombre de cas a énormément diminué à environ 10 par an. Ainsi, un à deux cas de polio peuvent être considérés comme une épidémie.

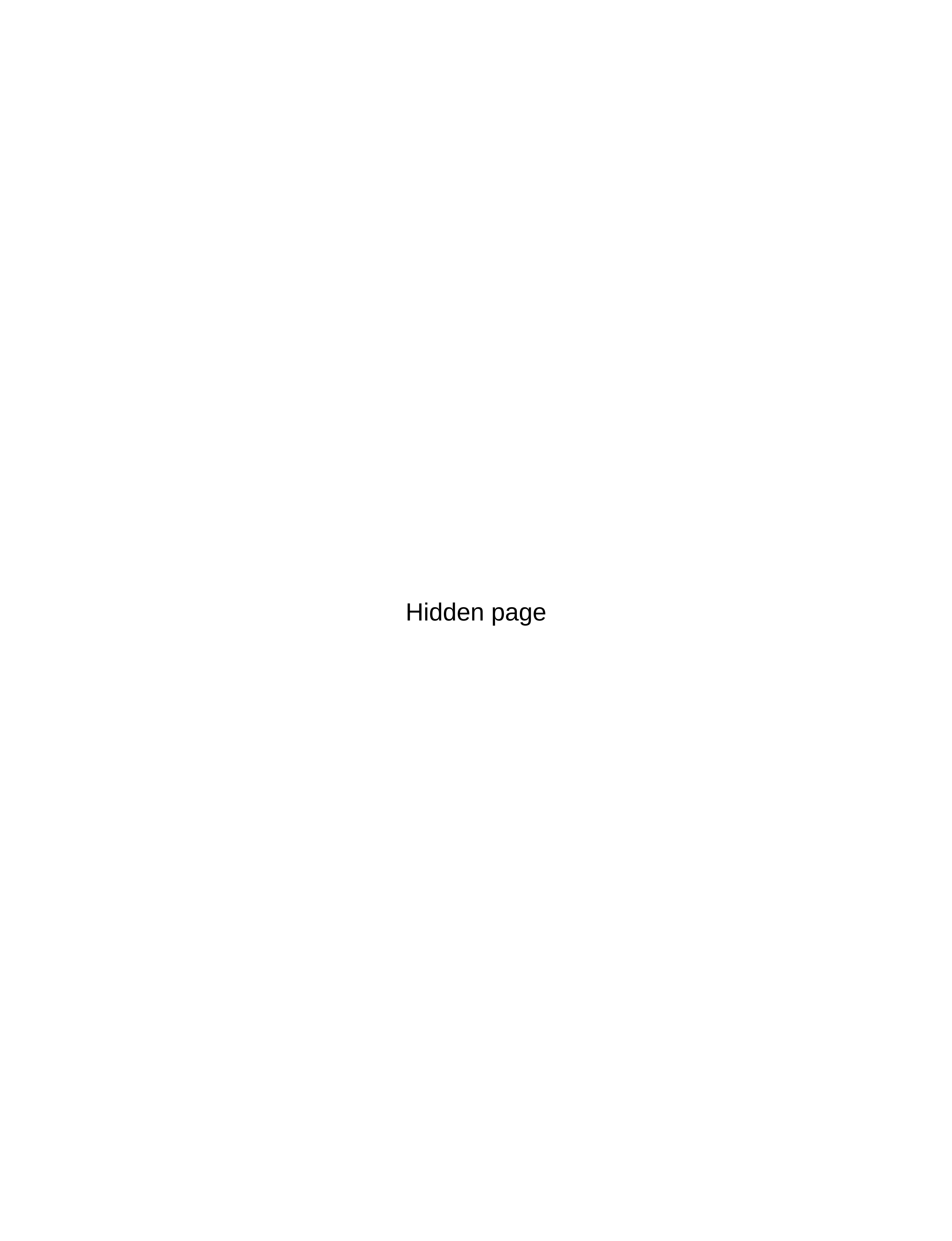
En plus des épidémies, il existe des maladies qui se répandent sur le mode endémique ou pandémique. Un infection endémique est définie par sa présence permanente dans une population comme : la carie dentaire, la gonorrhée, ou le pied d'athlète. Une pandémie est une épidémie mondiale ; des exemples actuels sont la pandémie de SIDA ou la pandémie de grippe espagnole des années 1918-1919.

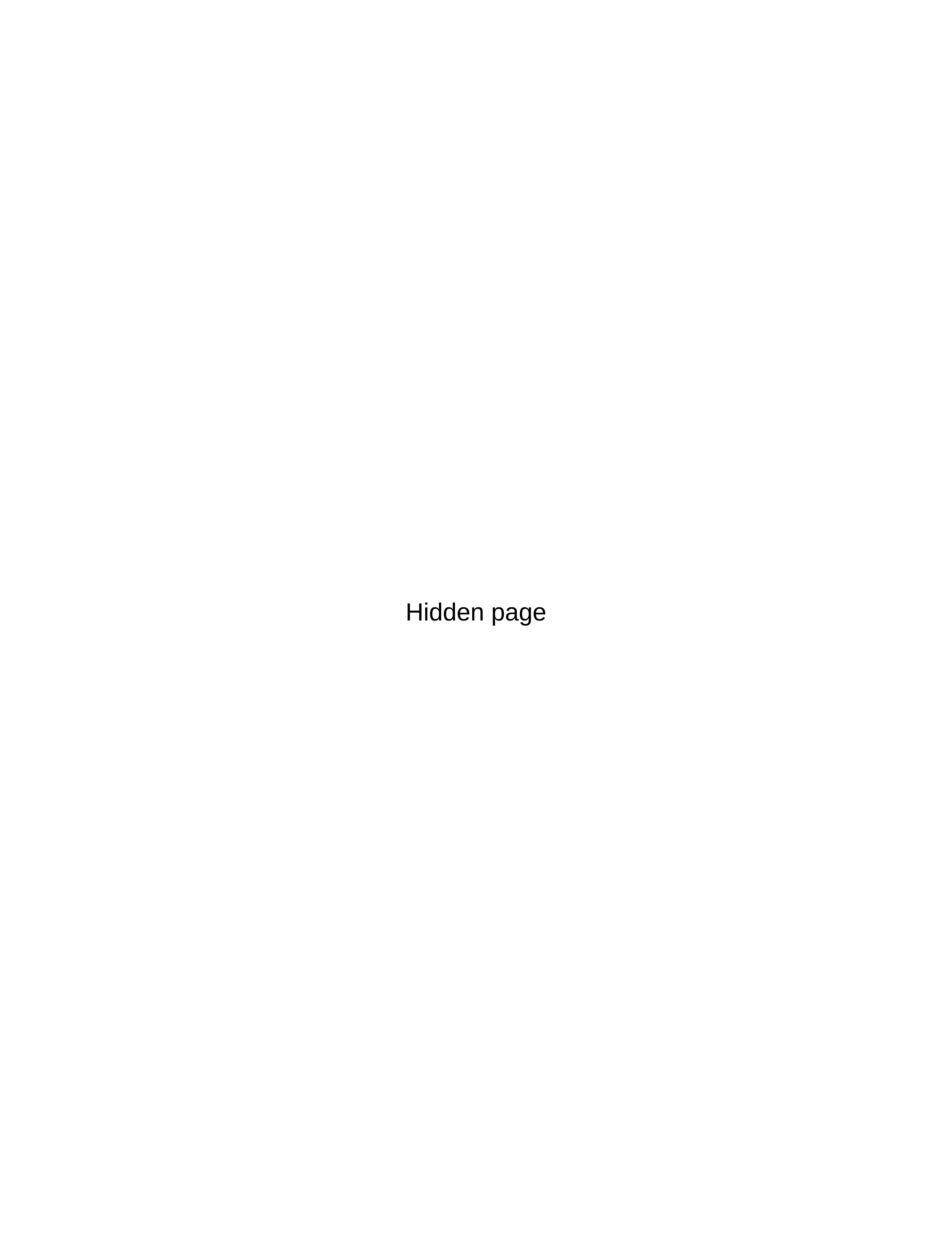
Définition du cas

Les investigateurs des cas groupés d'arthrites au Connecticut commencèrent par enquêter afin de savoir s'il existait d'autres personnes qui avaient la même maladie. Il fallait d'abord établir tout d'abord une liste de critères cliniques permettant de définir un **cas.** Finalement, il s'avéra que beaucoup de personnes avaient cette arthrite. A partir de l'interrogatoire des mères de famille, des médecins et des infirmières scolaires de la région, ils obtinrent une liste des individus qui pouvaient avoir les mêmes symptômes. Ainsi, après examen clinique des patients et recueil précis de l'histoire de la maladie, ils définirent comme suit un cas : (a) installation brutale d'une augmentation du volume et d'une douleur au niveau du genou ou d'une autre grosse articulation durant une semaine et jusqu'à plusieurs mois ; (b) présence de plusieurs attaques qui survenaient avec plusieurs rechutes dans un intervalle de quelques mois ; (c) fièvre et fatigue (presque la moitié des patients infectés).

Étude dans le temps et dans l'espace, et caractéristiques individuelles des patients

Armés d'une définition pratique des cas, les investigateurs retrouvèrent d'autres cas identiques à Old Lyme et dans deux villes adjacentes. La meilleure source d'information de nouveaux cas étaient les deux mères de famille «déterminées» qui avaient été à l'origine des appels téléphoniques initiaux. En tenant compte des cas évolutifs et des cas passés, les investigateurs colligèrent 51 cas, qui rentraient dans notre définition. Il était maintenant possible de procéder à l'étude dénommée : temps, espace, et caractéristiques individuelles des cas. La répartition dans le temps comprend la **date de début** de la maladie et sa **durée.** Comme cela est représenté à la figure 73.1, beaucoup des cas du Connecticut étaient limités à l'été. La durée de chaque accès de maladie variait de une semaine à quelques mois, et 69% des cas avaient présentés des rechutes. Sans savoir à cette époque l'étiologie de la maladie, il était impossible de déterminer un élément important dans la caractérisation d'une affection dénommée **période d'incubation**, qui est l'intervalle qui sépare l'exposition à l'appa-


Hidden page



Nutrition et infection

74

Gerald T. Keusch

La malnutrition reste la cause d'immunodépression acquise la plus importante dans le monde, elle est responsable d'une morbidité et d'une mortalité par infection. La malnutrition altère les défenses de l'organisme, les infections agissent en formant une boucle, en aggravant l'état de l'hôte, la mort peut survenir si l'état de malnutrition n'est pas corrigé (Fig 74.1).

L'infection est souvent révélatrice d'une malnutrition, qui se manifeste typiquement par une perte de l'appétit (anorexie) et de la fièvre. Les sujets sont en général rassasiés avec une simple tasse de thé et une tranche de pain, ils peuvent être écoeuré à la vue d'un repas normal appétissant; les apports alimentaires sont alors très diminués. Au même moment la fièvre impose une plus grande demande d'énergie, car en moyenne la consommation énergétique des réactions enzymatiques augmente de 13% par degré de température. Chez les patients atteints de septicémie sévère, le métabolisme de base augmente jusqu'à 35-40% de la normale.

Au cours des infections, les grandes demandes énergétiques s'accompagnent d'une modification du métabolisme de l'hôte, indépendamment de l'organisme en cause. L'objet de ces changements est de permettre la survie de l'hôte, par consommation de ses propres réserves énergétiques et protéiques, et ainsi permettant d'anticiper la diminution des apports alimentaires. Comme ses propres tissus sont utilisés, l'individu perds du poids, et est littéralement rongé par le processus infectieux. Ces modifications spectaculaires ont été reconnues depuis l'antiquité, c'est la raison pour laquelle la tuberculose est couramment appelée phtisie dans plusieurs langues. La tuberculose est un bon exemple de maladie infectieuse chronique responsable d'un dépérissement, même s'il pas nécessaire que ce processus soit chronique. Les infections aiguës sont aussi responsables d'un catabolisme du tissus de l'hôte. Des petites pertes peuvent aussi être induites par des vaccinations virales par virus vivant atténué.

MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

Si les apports alimentaires diminuent et les besoins caloriques augmentent, comment l'hôte peut-il faire face à ce manque d'énergie? Le taux d'oxydation du glucose augmente, même si le patient fait des hyperglycémies (typique du jeûn) et retarde la courbe de décroissance du glucose (comme dans le diabète). Les hydrates de carbone (glycogène hépatique) représentent la source endogène de glucose rapidement disponible, mais sont suffisants pendant 24 heures seulement, les réserves importantes de graisse ne peuvent pas être utilisées efficacement dans les infections comme au cours du jeûn prolongé. Les protéines sont les seules autres réserves énergétiques, transformables en énergie par protéinolyse, désamination des acides aminés, et conversion du squelette carboné en glucose. La néoglucogénèse augmentée dans le foie des patients infectés, utilise l'alanine et les autres substrats. La désamination des acides aminés est responsable de sécrétion d'azote dans les urines, l'oxydation de leur squelette carboné produit du CO_2 excrété par voie pulmonaire.

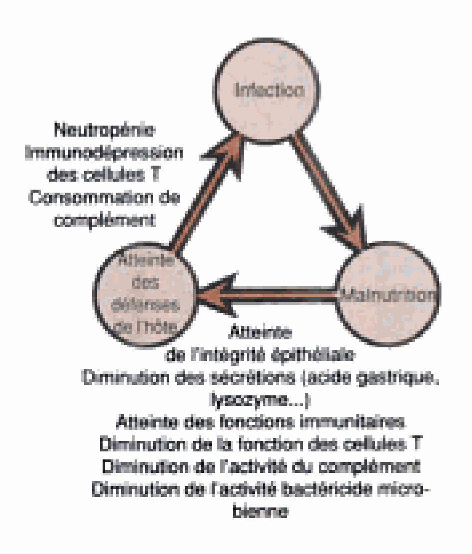


Fig 74.1 Triangle de l'interaction entre malnutrition, infection et défenses de l'organisme.
La malnutrition peut être la conséquence d'un déficit nutritionnel primitif ou secondaire (état de malabsorption), ou des effets métaboliques de l'infection. La conséquence est une diminution des défenses de l'organisme, qui en retour alourdit la gravité de l'infection et de la malnutrition.

MÉTABOLISME PROTÉIQUE

La néoglucogénèse n'est pas le seul mécanisme aboutissant à la protéolyse des tissus de l'hôte. Une nouvelle synthèse protéique augmente de façon spectaculaire dans le foie, utilisant les acides aminés libérés par les muscles. Certaines de ces nouvelles protéines synthétisées appartiennent au système de défense de l'hôte (voire chapitre 6), comme le C3 et le facteur B du complément (utilisé dans la voie alterne). Certaines de ces protéines fabriquées en grande quantité au cours des infections sont présentes à de très faibles concentrations chez l'individu normal. Parmi celles-ci, la C-réactive protéine et la protéine amyloïde A, ont une fonction immunorégulatrice. D'autres protéines servent de transporteur protéique comme l'haptoglobine et la coeruloplasmine, protéine transportant le cuivre, ou des fonctions d'inhibition enzymatique comme l'α1-antitrypsine ou l'α1-antichymotrypsine. En même temps, on observe une diminution de la synthèse hépatique d'albumine et de transferrine, régulé à un niveau transcriptionnel. La concentration sérique de ces protéines peut descendre à un niveau très bas, inversement proportionnel à l'intensité du stimulus, et sert de facteur pronostic de ces infections.

Les modifications des protéines plasmatiques induites par l'inflammation sont mises en évidence au laboratoire. Par exemple, l'augmentation du taux de fibrinogène au cours de la phase aiguë est responsable d'un empilement de globules rouges, comme une pile de pièces de monnaies (rouleaux), résultant d'une augmentation de la vitesse de sédimentation. Une augmentation de la «VS» est un marqueur simple et général des processus inflammatoires.

MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Au cours de certaines infections (typiquement les septicémies à bactéries Gram-négatif), le sérum devient laiteux, en raison d'une impressionnante augmentation de la concentration des triglycérides. Ce phénomène est secondaire à l'augmentation de la synthèse de graisse acide d'origine hépatique sous l'influence de tumor necrosis factor (TNF), de l'interleukine-1 (IL-1) et d'IL-6. En plus la capacité de mise en réserve des graisses diminue, contribuant encore à augmenter les taux sériques en lipides. Bien que cette concentration lipidique soit élevée, ils ne peuvent pas être utilisés pour la production d'énergie par oxydation des corps cétoniques. Ceci est du en partie à ce que l'on appelle le déséquilibre hormonal «diabétique» chez les patients atteints de septicémie. Cependant, un taux élevé de VLDL (very low-density lipopoteins) peut aider la détoxification des endotoxines liposaccharidiques et de certains virus, et ainsi participer aux mécanismes de défense.

MÉTABOLISME MINÉRAL

Un changement caractéristique des patients atteints d'infections sévères est la chute des concentrations sériques de zinc, de fer et l'augmentation du cuivre. Ces variations sont secondaires aux modifications des concentrations des protéines transporteuses de ces cations. L'augmentation de la cuprémie est secondaire à une augmentation de la protéine transporteuse du cuivre, la coeruloplasmine. La diminution du fer est d'abord secondaire à une augmentation de la synthèse de ferritine, une autre protéine de la phase aiguë qui transporte le fer et l'empêche d'être utilisé par les cellules. La conversion des réserves de fer en **hémosidérine**, une forme non réutilisable de fer, non disponible pour l'érythropoïèse est responsable de l'anémie des infections chroniques. La diminution des concentrations de zinc est secondaire à la synthèse de **metalothionine**, une protéine transporteuse de zinc intracellulaire.

Quel est l'effet de ces modifications de concentrations de cations? La réduction du fer sérique peut avoir un effet protecteur en réduisant la quantité disponible pour les agents pathogènes, au moins pour ceux dont la baisse de fer disponible modifie le métabolisme (voire chapitre 3). La diminution du zinc sérique s'accompagne d'une augmentation des cellules lymphoïdes et contribue à augmenter leur capacité de prolifération en réponse à une stimulation antigénique, les enzymes clé de ce processus sont des metalloenzymes zinc-dépendantes, comme la thymidine kinase. La coeruloplasmine oxyde le fer, augmente la disponibilité de ce cation pour l'hématopoïèse, compensant en partie le déficit ferrique.

MÉCANISMES DES CHANGEMENTS MÉTABOLIQUES

De nombreuses anomalies métaboliques accompagnant les processus infectieux sont secondaires à l'action d'au moins trois cytokines, **IL-1**, **IL-6** et **TNF**. Ces protéines physiologiques sont produites par les macrophages activés en réponse à une variété de stimuli, comme la présence d'endotoxines ou l'action de phagocytose. L'IL-1 a été la première décrite comme «pyrogène endogène», un produit des leucocytes qui agit sur les centres thalamique de régulation de la température, et responsable de fièvre (Chapitres 6 et 70). On a découvert plus tard que l'IL-1 était responsable d'autres réponses, comprenant le transfert de fer et de zinc du sérum vers les tissus, et l'activation des T lymphocytes. L'IL-1 induit la synthèse d'IL-6, et agit de façon synergique avec le TNF.

L'IL-1 a une grande diversité d'effets qui affectent le métabolisme de l'hôte et la réponse immune (Fig 74.2). Étant au centre de nombreuses réactions métaboliques et immunologiques, l'IL-1 est vitale pour la survie de l'hôte sujet à un stress. Injectée expérimentalement, elle est responsable de la reproduction de tous les changements métaboliques décrits au cours des états infectieux. Elle agit en activant l'expression de certains gènes qui produisent les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, et qui sont caractéristiques des états infectieux (Chapitre 6). Elle induit la synthèse de prostaglandine E2 qui sert de second messager au niveau cellulaire et tissulaire. Certaines des propriétés de l'IL-1, sont dues sa capacité d'augmenter la production d'IL-6.

Le TNF ou cachectine, partage un certain nombre de propriétés de l'IL-1, et induit la production d'IL-1 (Fig 74.2). Ce facteur est rapidement responsable d'une anorexie et d'une perte de poids quand il est donné expérimentalement à l'animal. Il provoque une importante diminution des réserves lipidiques, inhibe la synthèse de la lipoprotéine lipase et des enzymes anaboliques lipidiques. Le TNF comme l'IL-1, est aussi responsable de fièvre, augmente l'activité phagocytaire des neutrophiles, augmente l'expression des gènes des protéines hépatiques responsables de la phase aiguë de l'inflammation, diminue la synthèse d'albumine et de transférine (chapitre 6). A fortes doses le TNF est responsable d'un syndrome de choc létal, prévenu par l'administration d'anticorps anti-TNF. Donc, comme l'IL-1, le TNF joue probablement un rôle dans la pathogénie du choc septique. Il est intéressant de noter que ces deux cytokines on un effet régulateur, à un niveau transcriptionnel et traductionnel, dans le sens d'une diminution des glucocorticoïdes, qui peuvent eux-mêmes exercer un effet protecteur sur le choc septique.

CONSÉQUENCES DES MODIFICATIONS MÉTABOLIQUES

La perte des réserves protéiques et énergétiques apparaissant au cours de la période fébrile des infections aboutit à un malade démunit de ses réserves. Pendant la convalescence, elles doivent être restaurées. Le réapprovisionnement

facteur B. Cette diminution est secondaire à plusieurs mécanismes comprenant, la diminution de la synthèse, mais aussi une consommation excessive des fractions du complément au cours de la réponse à l'infection. La diminution du complément est une condition au développement des infections à bactéries Gram-négatif (Chapitre 6).

La phagocytose et la cytotoxicité intracellulaire sont presque normales dans les études in vitro. Néanmoins, il peut exister des anomalies in vivo, car les processus de phagocytose nécessitent des facteurs accessoires qui peuvent faire défaut, comme les opsonines et les fractions du complément.



Figure 74.5 Un jeune enfant originaire du Bangladesh atteint de Kwashiorkor (un syndrome secondaire à un déficit protéique sévère) après une dysenterie à Shigella. Le ventre est gonflé, les membres inférieurs oedémateux, masquant une importante perte de masse corporelle. L'aspect squameux (pellagroïde) de la peau et l'attitude somnolente sont aussi caractéristiques.

CONSÉQUENCES CLINIQUES DES DÉFICITS IMMUNITAIRES ACQUIS AU COURS DE LA MALNUTRITION PROTEINO-CALORIQUE

Un des principes important des maladies infectieuses, est que le succès dépend de la rapidité et de l'intensité avec lesquels les défenses de l'hôte se mobilisent. Des déficits modérés n'ont pas d'importance quand ils sont isolés, mais ensemble, ils peuvent être responsables du passage d'une infection asymptomatique à une maladie grave. En général, l'importance du retentissement sur la réponse immunitaire de la malnutrition dépend de son intensité. Dans les cas sévères, les enfants présentent un ensemble de manifestations appelé kwashiorkor (Fig 74.5).

Le clinicien doit être informé de l'état nutritionnel des patients, même dans les pays développés ou les pays ou il existe une abondance alimentaire. Par exemple, on devrait évaluer l'état des défenses immunes à médiation cellulaire chez les patients sujets à un geste chirurgical. En cas de malnutrition, la première étape devrait être sa correction par une réalimentation appropriée. Cela permettrait de diminuer la morbidité et la mortalité.

Les effets de la malnutrition dans les pays en voie de développement sont illustrés par l'observation suivante. On retrouve les multiples facettes de la malnutrition des enfants.

CAS

J. était née dans les montagnes d'un pays d'amérique du sud, de parents indiens. Ils n'avaient pas de couverture médicale et l'accouchement avait été pratiqué sans complication par une sage femme traditionnelle. J. était née à terme, le poids de naissance de 2540 g était dans la moyenne de ceux du village (10e percentille des courbes américaines du NCHS, le National Center for Health Statistics, Fig 74.6). Le bébé était alimenté au sein juste après la naissance et n'avait pas de problème nutritionnel jusqu'au 4 eme mois, au moment du sevrage.

Un échantillon de sang du cordon était prélevé pour une étude prospective. L'analyse montrait une élévation des IgM et une baisse des IgA, évoquant une stimulation antigénique du foetus, par une infection prénatale (voire chapitre 68 pour plus de détails).

A 3 semaines, J. développait une conjonctivite, à 5 semaines une infection des voies urinaires et à 2 mois une diarrhée durant 10 jours. La courbe de poids suivait la moyenne du village, parallèle aux courbes du NCHS. La répétition fréquente des épisodes infectieux, comprenant une diarrhée, une infection respiratoire, une infection cutanée, s'accompagnaient d'une décroissance de la courbe de poids (Fig 74.6). A l'âge de 11 mois et demi, J. présentait une diarrhée sanglante, fébrile, et en quelques jours apparaissait un oedème péri-orbitaire, de l'abdomen et des pieds. Il était conduit à l'hôpital ou le diagnostic de dysenterie et de Kwashiorkor était posé. Une perfusion de sérum glucosé et un traitement antibiotique étaient débutés. La température diminuait les jours suivants, mais les oedèmes augmentaient, l'anorexie

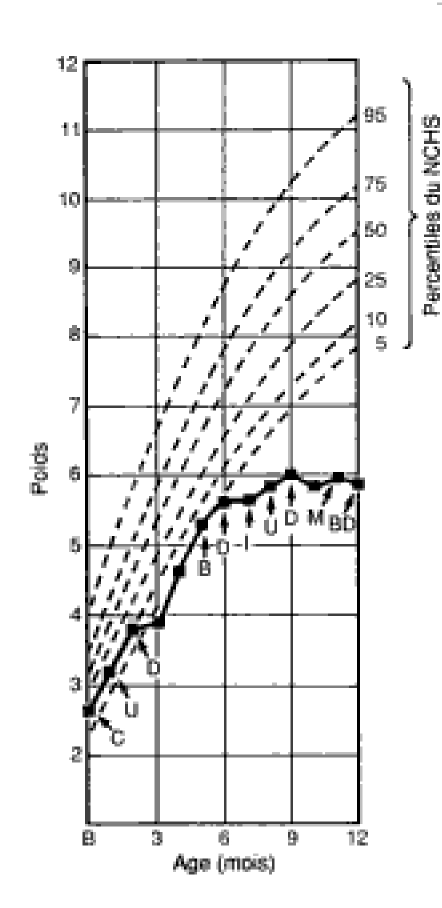


Figure 74.6 Courbes de croissance des filles. Statistiques en percentiles de la population dé référence, National Center for Health Statistics (USA). La croissance de l'enfant J. est indiquée par les carrés foncés. Symboles: C= conjonctivite; U=infections des voies respiratoires supérieures; B=bronchites; I=impétigo; M=rougeole; D=diarrhée acqueuse; BD= diarrhée sanglante.

persistait et elle devenait somnolente. Le septième jour de l'admission, elle était hyperthermique et hypotendue, et ne répondait plus. Son aspect était identique à celui de l'enfant de la figure 74.5. Les prélèvements mettaient en évidence Shigella flexneri *dans les selles, et E. coli dans les hémocultures. Elle décédait un peu plus tard, le jour de son premier anniversaire.*

COMMENTAIRES

Les défenses de l'enfant J. constituaient un formidable défit microbien dès les premiers jours de sa vie. Elle était rapidement prise dans une spirale descendante comprenant une série d'infections, aboutissant à un état de malnutrition. Les conditions s'aggravaient en raison de l'absence d'alimentation adéquate après le sevrage, aboutissant à un MPC. Son état clinique ne pouvait pas s'améliorer par manque de soins en particulier d'antibiotiques et de médicaments symptomatiques. La plupart des conséquences métaboliques et immunologiques de la malnutrition contribuaient à abaisser ses défenses.

Il faut espérer à la fin de ce livre, que l'évolution prévisible de l'enfant J. deviennent un événement exceptionnel dans l'histoire de l'humanité.

LECTURES CONSEILLÉES

Beisel WR. Metabolic effects of infection. Prog Food Nutrit Sci 1984;8: 43-75.

Dinarello C. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991;77: 1627-1652.

Grunfeld C, Palladino MA Jr. Tumor necrosis factor: immunological, antitumor, metabolic and cardiovascular activities. Adv Intl Med 1990; 35: 45-71.

Keusch GT, Scrimshaw NS. Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XXIII. Control of infection to reduce the prevalence of infantile and childhood malnutrition. Rev Infect Dis 1986;8:273-287.

Keusch GT, Wilson CS, Waksal SD. Nutrition, host defenses, and the lymphoid system. In: Gallin JI, Fauci AS, eds. Advances in host defenses, vol. 2. New York: Raven Press, 1983.

2. La petite taille des bactéries favorise la diffusion rapide des substrats et des métabolites. La distance entre les différentes structures rend plus facile leur connexion directe, comme pour la transcription et la traduction.
3. Les bactéries Gram positif ont une couche épaisse de muréine et sont dépourvues de lipopolysaccharide (endotoxine); les bactéries Gram négatif ont une paroi mince avec une membrane externe distincte contenant du lipopolysaccharide (LPS). Les germes Gram négatif ont des pili (fimbriae) alors que les germes Gram positif n'en ont pas.
4. La membrane externe des bactéries Gram négatif, composée de LPS, protège la membrane interne des composés toxiques hydrophobes. Elle renferme des pores constitués de protéines appelées porines qui permettent le passage de substrats. Ces pores ont une taille moléculaire de 600 à 700 daltons. Il existe également des transports mécaniques adaptés spécifiquement aux composés de taille plus élevée tels que des chélates de fer. Le lipopolysaccharide agit comme une endotoxine qui provoque de la fièvre, et à dose plus forte, un choc.
5. La pénicilline agit en se liant de façon covalente aux protéines liant la pénicilline (PLP) impliquées dans la syntèse de la muréine. Les autres procédés de biosynthèse ne sont pas inhibés; les bactéries continuent donc à croître et éclatent lorsqu'elles se trouvent en milieu hypotonique, sous l'action d'autolysines.
6. La diffusion facilitée, les translocations de groupe, et le transport actif (au moyen de perméases) sont les principaux mécanismes.
7. La réplication de l'ADN débute à l'origine de réplication et elle est bidirectionnelle. Chez les bactéries en multiplication, le taux de réplication est indépendant du taux de croissance. Pour s'adapter à la croissance qui est plus rapide que la réplication, les bactéries initient de nouveaux cycles de réplication avant que les précédents ne soient achevés.
8. L'inhibition de la synthèse protéique n'entraîne pas forcément la mort des bactéries car les ribosomes, sous l'action de ces inhibiteurs peuvent simplement être libérés prématurément de l'ARNm, mais ils restent alors disponibles pour une utilisation ultérieure. Les antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse des protéines se lient aux ribosomes et les inactivent même après que l'antibiotique aient été retiré.
9. Les flagelles bactériens sont des organes de propulsion qui aident les bactéries à se déplacer vers les nutriments (chimiotactisme) ou au contraire, à s'éloigner des produits toxiques. Les pili (fimbriae) participent à l'adhésion des bactéries à certaines surfaces comme celles des cellules animales, ce qui favorise la colonisation.
10. Les bactéries puisent leur energie soit par la fermentation, grâce à un accepteur d'électrons organique, soit par la respiration, grâce à un accepteur d'électrons inorganique, habituellement l'oxygène. La fermentation se déroule habituellement en l'absence d'oxygène; les bactéries qui fermentent peuvent donc être des anaérobies strictes ou des anaérobies facultatives. Les anaérobies facultatives et les aérobies strictes ont besoin d'oxygène (ou de tout autre accepteur d'électrons inorganique comme des nitrates ou des sulfates) pour respirer. L'oxygène est généralement toxique pour les anaérobies stricts.
11. La loi de la croissance bactérienne implique que le nombre de bactéries est une fonction directe du nombre de bactéries présentes. La croissance se déroule suivant une courbe exponentielle. En pratique, cette condition n'est remplie que pendant une période courte, où les nutriments et les métabolites toxiques ne constituent pas un facteur limitant.
12. L'inhibition par "feedback" entraîne une diminution de l'activité de l'enzyme mais pas une diminution de la quantité d'enzyme. Le contrôle de l'expression du gène entraîne une réduction de la synthèse des produits du gène, c'est-à-dire les enzymes, sans diminution de l'activité de l'enzyme formée.

13. On peut citer deux exemples de régulation de la synthèse des enzymes chez les bactéries: l'inhibition de la synthèse par un répresseur, et l'atténuation par arrêt prématuré de la synthèse d'ARNm.
14. Les bactéries répondent à des agressions létales en activant ou en inhibant certains gènes. Dans certains cas, les gènes impliqués sont transcrits par des facteurs σ particuliers de l'ARN polymérase.

Chapitre 5 - Bases biologiques de l'action antibactérienne

1. Mentionner la mise sur le marché de ces substances après la deuxième guerre mondiale, le concept de toxicité sélective, des exemples de cibles métaboliques spécifiques. Donner des exemples de maladies qui peuvent être efficacement traitées. Discuter le concept général de résistance aux antibiotiques, son importance en médecine, et la raison pour laquelle les antibiotiques devraient être utilisés avec prudence (c'est-à-dire, qu'ils ne doivent pas être utilisés contre des bactéries qui n'y sont pas sensibles; il faut donc surveiller les résistances).
2. Les sulfamides entrent en compétition avec l'acide para-amino-benzoïque pour la synthèse d'acide folique nécessaire à la synthèse des purines, de la thymine, de la thiamine et d'autres métabolites. Les bactéries doivent fabriquer leur propre acide folique et ne peuvent pas le puiser dans le milieu. Les cellules animales, elles, sont capables de puiser l'acide folique préformé dans le milieu et ne sont donc pas affectées par ces médicaments.
3. Les antibiotiques bactéricides tuent les bactéries; les antibiotiques bactériostatiques inhibent leur croissance. Les antibiotiques bactéricides sont nécessaires pour débarrasser l'organisme des bactéries persistentes qui ne peuvent pas être éliminées par les défenses de l'organisme. C'est surtout le cas dans les endocardites bactériennes et les méningites, ou dans les infections où le taux de leucocytes est très bas (comme par exemple, après une chimiothérapie). D'un autre côté, les antibiotiques bactéricides peuvent parfois mettre plus de temps à agir que les antibiotiques bactériostatiques, ce qui favorise l'accumulation des toxines.
4. Les résistances acquises peuvent survenir par: (a) inactivation de l'antibiotique, par hydrolyse (ex: par des β-lactamases) ou par modification chimique (ex: par des acétylases); (b) remplacement d'une enzyme sensible par une enzyme résistante (ex: enzymes résistantes aux sulfamides au cours de la synthèse de l'acide folique); (c) baisse de l'affinité pour les ribosomes (ex: aminosides); (d) diminution du transport dans les cellules (ex: aminosides); et (e) augmentation de l'excrétion hors de la cellule (ex: tétracyclines). Les résistances naturelles peuvent être dues à (a) une diminution de l'accès à la cible (ex: bactéries Gram négatif et pénicilline), et (b) l'absence de cible (ex: les mycoplasmes qui n'ont pas de muréine et qui sont donc insensibles à la pénicilline).
5. Les β-lactamines agissent de la manière suivante: contact avec les bactéries, pénétration dans le périplasme des bactéries Gram négatif, interaction avec les PLP (protéines liant les pénicillines), et activation d'une autolysine. Le mécanisme de résistance le plus fréquent agit sur la première étape, et consiste en l'hydrolyse des antibiotiques par des β-lactamases.
6. La tétracycline se lie aux bactérie; elle est ensuite transportée dans le cytoplasme où elle inhibe la formation du complexe d'initiation de la synthèse protéique; la résistance est due à une excrétion accrue de l'antibiotique hors des bactéries. Le chloramphénicol et les macrolides (lincomycine, érythromycine) inhibent la chaîne d'élongation; la résistance au chloramphénicol est due à une acétylation de l'antibiotique, la résistance aux macrolides, à une modification du ribosome ou de l'ARNr. Les aminosides entraînent une erreur de lecture au niveau des codons et inhibent l'élongation des chaînes protéiques; la résistance est due à à une modification enzymatique des antibiotiques.
7. Les antifongiques agissent généralement par inhibition de la synthèse des stérols des cellules fongiques (ergostérol), qui sont différents des stérols des cellules animales (cholestérol).

2. Les staphylocoques sont des cocci Gram positif qui donnent de grosses colonies sur gélose ordinaire; à la coloration de Gram, ils apparaissent disposés en grappe de raisin. De plus, ils secrètent des protéines extra-cellulaires dont certaines sont des facteurs de virulence. De nombreux staphylocoques résistent en milieu salin, c'est la raison pour laquelle ils peuvent survivre au niveau de la peau. Les principales espèces sont: *S. aureus*, coagulase positive (staphylocoques les plus fréquents), *S. epidermidis* (pathogène opportuniste qui colonise les surfaces comme celles des appareils prosthétiques et des cathéters en plastique), *S. saprophyticus*, ainsi que d'autres pathogènes opportunistes.
3. Les staphylocoques responsables d'abcès et d'autres infections pyogènes, de syndrome de Lyell et de choc toxique, peuvent être acquis à partir de l'environnement, mais ils peuvent aussi appartenir à la flore normale du patient. Les staphylocoques responsables d'intoxications alimentaires sont ingérés avec la nourriture.
4. Les staphylocoques pénètrent généralement dans les tissus profonds par des brèches d'origine traumatique mais il peut exister également d'autres voies de pénétration. Une fois qu'ils ont pénétré, les staphylocoques résistent à l'action des phagocytes en produisant une cytotoxine (toxine α), une catalase qui empêche la destruction oxydative par les polynucléaires neutrophiles, et une coagulase qui rend les micro-organismes moins accessibles. La présence de protéine A gêne l'activité opsonisante des anticorps. La pathogénie des infections à staphylocoques pyogènes est multifactorielle ce qui rend difficile la distinction du rôle des principaux facteurs de virulence. Certaines maladies staphylococciques (syndrome du choc toxique, syndrome de Lyell, intoxication alimentaire) sont dues à une seule toxine.
5. Les infections pyogènes induisent une réaction inflammatoire. La toxine du choc toxique provoque la formation d'un grand nombre de cytokines. La réponse de l'organisme à l'entérotoxine staphylococcique, au niveau du tractus gastro-intestinal, est d'essayer d'éliminer le micro-organisme par la diarrhée. Le syndrome de Lyell est mal connu.
6. Les infections pyogènes requièrent un drainage et l'administration d'antibiotiques. Les abcès formés empêchent la pénétration et l'action de nombreux antibiotiques, il en est de même des défenses normales de l'hôte. La résistance à la pénicilline ne s'est généralisée chez les staphylocoques qu'à la suite de l'utilisation étendue des antibiotiques. Le sydrome de Lyell et le syndrome du choc toxique requièrent une assistance physiologique générale.

Chapitre 12 - Les streptocoques

1. Les streptocoques forment des chaînettes par divisions successives dans un même plan, les cocci restant attachées les unes aux autres après division. Leur métabolisme est uniquement fermentatif. Certains d'entre eux sont des germes anaérobies stricts, d'autres sont indifférents à la présence d'oxygène. On les classe en fonction du type de leur hémolyse (α, β, γ). Les streptocoques β hémolytiques peuvent être subdivisés en groupes (A, B, etc...) en fonction de l'antigène polyosidique C.
2. La diffusion des streptocoques est facilitée par la synthèse d'hydrolases extracellulaires telles que la hyaluronidase, la streptokinase (une fibrinolysine), et la DNAse.
3. La protéine M (dont il existe 80 sérotypes différents) est très antiphagocytaire. Chez certains individus, une réponse auto-immune croisée peut être induite par la protéine M.
4. Les principales maladies streptococciques sont les infections pyogènes, la glomérulonéphrite dite post-streptococcique et le rhumatisme articulaire aigu (dûs aux streptocoques β hémolytiques du groupe A) et l'endocardite bactérienne sub-aiguë (due aux streptocoques α hémolytiques).

dans la sous-muqueuse entraînant une réaction inflammatoire. Si l'infection atteint les trompes de Fallope, l'inflammation qui en résulte provoque une fibrose et empêche la fonction ciliaire des cellules épithéliales. Cela permet à d'autres bactéries vaginales d'atteindre la cavité péritonéale et de provoquer une inflammation au niveau des organes pelviens.

3. Un diagnostic et un traitement précoces du patient et de son partenaire, des changements comportementaux (usage du préservatif, diminution du nombre de partenaires), et la vaccination lorsque l'on dispose d'un vaccin efficace.
4. Le principal problème est la variation antigénique de l'un des principaux composants antigéniques, la piline qui est la protéine constitutive des pili. De plus, pour être efficace, un vaccin doit stimuler l'immunité sécrétoire.
5. La gonorrhée peut provoquer une salpingite et une grossesse extra-utérine, une inflammation pelvienne, une fibrose de l'urètre chez l'homme, une arthrite, et d'autres infections systémiques. C'est une cause majeure de stérilité chez la femme.

Chapitre 15 - *Haemophilus influenzae*: une cause importante de méningite

1. Les *H. influenzae* sont de petits bacilles Gram négatif; ce sont des bactéries anaérobies facultatives avec des besoins nutritionnels complexes. Certaines souches sont capsulées. Les souches portant l'antigène capsulaire b sont les pathogènes les plus fréquents. Les capsules de type b sont des polymères de ribose et de ribitol phosphate.
2. Les très jeunes enfants possèdent des anticorps maternels et ne sont pas capables de fabriquer leurs propres anticorps avant l'âge de 2-3 ans (car la réponse anticorps T-indépendante met plus de temps à se développer); ils sont en général colonisés par des souches non capsulées qui n'induisent pas la synthèse d'anticorps protecteurs.
3. Un vaccin formé d'antigènes capsulaires n'aurait aucune efficacité chez les jeunes enfants qui ne sont pas capables de fabriquer des anticorps contre ces antigènes. Un vaccin conjugué avec une protéine est en cours d'utilisation.
4. Quelques facteurs de virulence: la capsule (pour certaines souches), l'endotoxine, une IgA protéase (probablement).
5. Il est possible que les bactéries pénètrent dans les plexus choroïdes très vascularisés et y provoquent une inflammation locale qui altère la barrière hémo-méningée. Il existe une autre possibilité, les bactéries pourraient être transportées par les macrophages jusqu'au SNC.
6. La méningite méningococcique guérit habituellement sans séquelles au niveau du SNC, peut-être à cause du faible degré d'inflammation au niveau de l'espace arachnoïdien. Cette inflammation est plus importante dans la méningite à *H. influenzae*, ce qui entraîne fréquemment des séquelles au niveau du SNC.

Chapitre 16 - *Bacteroides* et abcès

1. *B. fragilis* provoque des abcès dans la cavité péritonéale, les poumons, et d'autres sites. En l'absence de traitement, le pronostic vital peut être mis en jeu. Les infections à germes anaérobies étaient souvent non diagnostiquées, les cultures anaérobies n'étant pas effectuées dans tous les laboratoires.
2. Les *Bacteroides* sont des bacilles Gram négatif, anaérobies stricts que l'on retrouve en grosse quantité dans l'intestin des vertébrés et dans la bouche. Ils sont fermentatifs et résistent à l'oxygène bien qu'ils ne puissent pas pousser en sa présence.
3. *B. fragilis* est l'un des germes anaérobies stricts rencontré chez l'homme qui est le plus oxygène-tolérant, probablement parce qu'il fabrique une superoxyde dismutase et une catalase. Il synthétise une capsule qui le protège de la phagocytose et qui pourrait participer à l'attachement à la surface des cellules. La neuraminidase et d'autres enzymes hydrolytiques pourraient jouer un rôle dans la pathogénie.

résister à l'action de la bile, et de provoquer une inflammation locale.
Dans l'organisme, la résistance des bactéries à l'action de la bile contribue à favoriser le portage sain. La capacité à résider dans les macrophages peut aussi jouer un rôle. A l'extérieur de l'organisme, les germes doivent survivre dans l'eau et dans la nourriture.

4. La gastro-entérite à salmonelles n'est pas à proprement parler une forme d'intoxication alimentaire car elle nécessite la multiplication des bactéries dans l'intestin (ce qui prend du temps) et elle n'est pas due à une toxine préformée (contrairement par exemple à la gastro-entérite à staphylocoques, qui survient en quelques heures).
   Les aliments doivent être bien cuits et ne doivent pas être remis au contact de surfaces ou d'ustensiles préalablement utilisés pour les aliments crus.

Chapitre 19 - *Pseudomonas aeruginosa*

1. Les *Pseudomonas* sont des bacilles Gram négatif aérobies avec un flagelle polaire. Ils peuvent utiliser une grande variété de substrats; c'est la raison pour laquelle certaines souches spécialisées sont utilisées pour le nettoyage des nappes de pétrole et des déchets toxiques. Du fait de leur résistance, on les retrouve sur les éviers, les robinets et sur d'autres matériaux d'alimentation en eau.
2. *P. aeruginosa* provoque des infections pulmonaires dans la mucoviscidose et chez les patients ventilés; des infections cutanées chez les brûlés; des septicémies chez les patients immunodéprimés, quelquefois avec des lésions nécrotiques de la peau; des endocardites chez les toxicomanes utilisant des seringues ; des infections locales ou systémiques post-chirurgicales ou post-traumatiques; des infections urinaires chez les personnes qui ont une stase urinaire en raison de calculs rénaux ou de la présence d'un cathéter.
4. Quelques facteurs de virulence: l'exotoxine A, la nécrose cellulaire par ADP-ribosylation du facteur d'élongation EF2 au niveau de la synthèse protéique; l'élastase qui agit en détruisant l'élastine; la phospholipase C qui détruit les membranes cellulaires; l'endotoxine.
5. Les patients qui ont des infections à *Pseudomonas* sont souvent immunodéprimés et requièrent une thérapie antibactérienne vigoureuse. Cependant, les bactéries sont relativement résistantes aux antibiotiques. Il peut exister des problèmes de pénétration des antibiotiques, comme dans la mucoviscidose et chez les brûlés.

Chapitre 20 - *Bordetella pertussis* et la coqueluche

1. Les effets locaux sont l'inflammation due à la toxine de *pertussis*, qui inactive la phagocytose, et à la cytotoxine trachéale; la toux due à l'accumulation de mucus; l'hypoxie provoquée par l'obstruction bronchique et la pneumonie bactérienne secondaire. Les manifestations systémiques sont un fébricule, probablement dû à l'endotoxine; une sensibilité accrue à l'histamine et à la sérotonine, due à l'augmentation de la synthèse d'AMPc par l'adénylate cyclase; une encéphalopathie, probablement due à la toxine de *pertussis*.
2. Les manifestations systémiques sont dues à la formation d'exotoxines, telles que l'exotoxine A et l'adénylate cyclase, qui peuvent agir à distance. L'hypoxie peut entraîner des manifestations systémiques.
3. La toxine de *pertussis* ADP-ribosyle l'adénylate cyclase pour accroître son activité et augmenter la production d'AMPc. L'adénylate cyclase bactérienne elle-même augmente la concentration d'AMPc. La cytotoxine trachéale détruit les cellules épithéliales respiratoires ciliées par un mécanisme inconnu. L'endotoxine fonctionne surtout en augmentant la production d'interleukine-1 et de tumor necrosis factor (TNF).
4. Il existe un argument favorable, c'est que le vaccin est très efficace pour prévenir la coqueluche. Les inconvénients sont la fièvre et une douleur locale chez environ 1 enfant sur 5, des convulsions chez un petit nombre d'entre eux

(environ 1 enfant sur 2000). L'incidence de complications sérieuses à la suite de la vaccination est mal définie mais elle est probablement plus faible que l'incidence de la coqueluche qui peut être une maladie grave potentiellement mortelle.

5. Il est difficile d'éradiquer une maladie causée par un membre habituel de la flore normale lorsque la vaccination ou le traitement antibiotique n'ont pas d'effet sur le portage.

Chapitre 21 - Les *Clostridium*

1. La formation de spores explique la capacité des *Clostridium* à survivre à température élevée, comme dans certains aliments. Ces bactéries fabriquent de puissantes enzymes hydrolytiques (certaines d'entre elles sont des exotoxines) qui jouent un rôle dans la décomposition des animaux ou des plantes, ce qui expliquerait la présence de *Clostridium* dans le sol. Le fait que ces micro-organismes soient anaérobies stricts n'explique pas leur localisation car on les retrouve souvent dans les substrats bien oxygénés tels que les couches superficielles du sol.
2. La colite pseudomembraneuse est due au développement excessif de *Clostridium difficile*, à la suite d'une thérapie avec des antibiotiques qui éliminent la plupart des membres de la flore bactérienne normale. Les patients à risque sont ceux qui reçoivent ce genre d'antibiotiques.
3. La toxine botulinique est résistante à l'acidité de l'estomac, alors que la toxine tétanique ne l'est pas. En fait, la toxine botulinique est activée dans l'estomac. De plus, la toxine tétanique n'est pas absorbée par l'intestin grêle, alors que la toxine botulinique l'est. Le botulisme de l'enfant est en général une maladie bénigne car les bactéries sont retrouvées dans le colon où la toxine est absorbée plus faiblement qu'au niveau de l'intestin grêle.
4. La toxine tétanique agit sur le SNC en inhibant la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs, entraînant une excitation neuromusculaire. La toxine botulinique agit sur les nerfs périphériques provoquant un bloc présynaptique au niveau de la libération d'acétylcholine, ce qui entraîne un relâchement musculaire.
5. L'immunisation contre *C. difficile* a peu de chances de fonctionner car la bactérie réside dans le colon, où les anticorps ne sont pas efficaces. En plus de cela, l'immunisation contre le botulisme et la gangrène gazeuse est inefficace car ces maladies sont rares et que les toxines présentent un grand nombre de types antigéniques.

Chapitre 22 - *Legionella*: parasite intra-cellulaire

1. Les légionelles survivent dans les collections d'eau et poussent en association avec des protozoaires présents dans ces sites. Du fait de leur habitat aquatique, on les retrouve dans les systèmes d'approvisionnement en eau. De plus, ces bactéries sont relativement résistantes aux températures élevées et on les retrouve parfois dans les réservoirs d'eau chaude. La contamination peut alors se faire par inhalation d'aérosols provenant de cette eau.
2. Les épidémies de légionelles sont probablement dues à la contamination des systèmes d'approvisionnement en eau utilisés par un grand nombre de personnes, comme dans les hôtels par exemple.
3. La pneumonie à légionelles est une infection intersticielle de la sous-muqueuse alvéolaire des poumons; la bactérie se multiplie à l'intérieur des macrophages. La pneumonie à pneumocoques est une infection plus superficielle de la lumière alvéolaire, et les bactéries ne se multiplient pas à l'intérieur des cellules.
4. l'inoculum de *Legionella pneumophila* normalement rencontré est toléré par la plupart des individus en bonne santé. La maladie, pour se développer, nécessite un certain degré d'immunodéficience, ce qui permet à la bactérie de se répliquer à l'intérieur des cellules. L'activation des macrophages entraîne une inhibition de la réplication intra-cellulaire.

la plupart des lésions. On pense que les anticorps pourraient empêcher leur multiplication et leur diffusion.

2. Il n'y a pas de réponse simple au phénomène. La guérison des lésions est probablement liée aux réactions locales qui contiennent les micro-organismes mais n'empêchent pas leur diffusion systémique.
3. L'évocation d'une réaction auto-immune à l'origine de la syphilis tertiaire est liée à l'absence de micro-organismes dans la plupart des lésions et à la positivité du VDRL, réaction sérologique basée sur la présence d'anticorps dirigés contre un composant tissulaire normal, la cardiolipine. Un VDRL positif est également retrouvé dans d'autres maladies d'origine auto-immune comme le lupus érythémateux disséminé.
4. Cela dépend de la nature du contact. Un patient avec une syphilis primaire est très contagieux à cause du chancre génital. Cependant, la peau et les lésions muqueuses dans la syphilis secondaire sont remplies de tréponèmes et le contact avec ces lésions peut entraîner une diffusion de la maladie.
5. Les tréponèmes sont apparement retrouvés uniquement chez l'homme. Ils sont encore sensibles aux antibiotiques tels que la pénicilline. L'injection fréquente de pénicilline dans la population générale pourrait contribuer à abaisser la charge des individus en tréponèmes. Cependant, dans certaines lésions de la syphilis tertiaire (gommes), les micro-organismes sont toujours présents et pourraient ne pas être accessibles aux antibiotiques. Ainsi, une surveillance assurée par le service de Santé Publique, de tous les patients chez qui on a diagnostiqué une syphilis et chez leurs contacts, serait nécessaire.
6. Il existe de nombreuses réponses, comme: essayer de cultiver les tréponèmes, cloner leurs gènes, et étudier les antigènes et les facteurs de virulence; essayer de mettre au point un modèle animal qui permette d'effectuer une analyse détaillée des évènements immunologiques survenant au cours des trois étapes de la maladie.

Chapitre 25 - La maladie de Lyme

1. *B. burgdorferi* est une bactérie hélicoïdale, mince, avec des flagelles contenus à l'intérieur de sa membrane externe. Contrairement à *T. pallidum*, elle peut être cultivée dans des milieux artificiels et elle est transportée par une tique.
2. Il faut insister sur le réservoir (petits rongeurs, daims), la nécessité d'une vigilance et d'une protection contre les différentes tiques, la distribution géographique, les symptômes précoces (au niveau de la peau et des articulations), la gravité des manifestations systémiques et neurologiques, et la chimiothérapie disponible. Vous pouvez également mentionner l'histoire de la maladie (et comment les mères d'enfants atteints ont participé à la découverte de la maladie) (Chapitre 73).
3. Les deux maladies se déroulent en trois phases, ont des manifestations neurologiques tardives et répondent aux antibiotiques.
4. Primaire - erythema migrans. Secondaire - douleur névralgique au niveau de la peau, arthralgies. Tertiaire - déficit en certaines fonctions corticales (pertes de mémoire, létargie, fatigue, baisse de l'audition).
5. La majorité des patients ont les spécificités HLA-DR4 et HLA-DR2. L'arthrite chez ces patients ne répond pas au traitement antibiotique. De telles réactions peuvent se poursuivre pendant un certain temps après que les bactéries aient été tuées, probablement à cause de réactions antigéniques croisées.

Chapitre 26 - Les chlamydiae: pathogènes génitaux et respiratoires

1. Les formes réplicatives de chlamydiae (corps réticulés) sont plus grosses que les formes de transit (corps élémentaires); elles sont métaboliquement actives, et beaucoup plus sensibles aux influences de l'environnement. Les bases biochimiques probables du changement entre les deux formes résident dans le fait que les corps élémentaires sont entourés par des protéines structurales

riches en ponts disulfure. Dans des conditions réduites en oxygène, telles que celles qui existent à l'intérieur des phagosomes, ces ponts sont rompus, découvrant les protéines de surface et permettant aux corps réticulés de croître et de se diviser.

2. On pense que les chlamydiae sont des parasites intracellulaires stricts car ils n'ont pas la machinerie pour fabriquer leur énergie, ce sont des "parasites de l'énergie". Les chlamydiae survivent à l'intérieur des macrophages probablement en inhibant la fusion des lysosomes avec les phagosomes.
3. Les infections génitales à chlamydiae constituent un problème de Santé Publique surtout par leur capacité à provoquer des infections secondaires à l'origine de salpingites, de grossesses ectopiques ou d'inflammations pelviennes.
4. Les bactéries sont intra-cellulaires; les antibiotiques seront donc choisis pour leur capacité à pénétrer dans les cellules de l'hôte. Le traitement devrait être instauré même dans des cas légers ou asymptomatiques pour éviter les séquelles éventuelles.

Chapitre 27 - La fièvre pourprée des montagnes rocheuses et les autres rickettsioses

1. La plupart des rickettsioses sont transmises par des tiques; la fièvre Q est essentiellement acquise par inhalation.
2. D'un côté, les rickettsies sont capables de métaboliser un peu d'energie, ce qui les différencie des chlamydiae. D'un autre côté, à l'exception des bactéries responsables de la fièvre des tranchées, ce sont des parasites intra-cellulaires stricts et ils ne poussent pas à l'extérieur des cellules.
3. La fièvre pourprée des montagnes rocheuses est une vascularite due à la localisation des micro-organismes dans l'endothélium des petits vaisseaux. Les dégâts cellulaires provoqués par la croissance des bactéries ou par l'immunité à médiation cellulaire, conduisent à des hémorragies localisées visibles sous la forme de rashs caractéristiques de la maladie.
4. Une des façons d'étudier les rickettsies est de les faire pousser dans des cellules animales en culture. Les rickettsies peuvent être isolées des constituants cellulaires ce qui permet d'étudier quelques-unes de leurs propriétés. En outre, les gènes des rickettsies peuvent être clonés dans des bactéries appropriées ou dans d'autres cellules.

Chapitre 28 - Les mycoplasmes

1. Les mycoplasmes n'ont pas de paroi rigide; ils sont donc sensibles aux variations de l'osmolarité de leur environnement. Certains d'entre eux ont besoin de stérols pour leur croissance. Ils ont le plus petit génome connu parmi les micro-organismes cellulaires vivant à l'état libre
2. L'homme est le seul réservoir connu de *Mycoplasma pneumoniae*. La contamination se fait par inhalation et il n'y a pas de colonisation prolongée. *M. pneumoniae* se lie aux cellules épithéliales du tractus respiratoire inférieur mais pas au niveau des alvéoles. Il diminue la fonction ciliaire par formation de composés toxiques, probablement du peroxyde d'hydrogène. La réponse immunitaire semble contribuer aux symptômes de l'infection.
3. *Mycoplasma pneumoniae* est une infection de la muqueuse des voies aériennes; il n'y a pas d'infection des alvéoles. C'est une bronchopneumonie; ce n'est ni une pneumonie lobaire franche, comme dans la pneumonie à pneumocoques, ni une pneumonie intersticielle comme dans la légionellose.
4. Les mycoplasmes ne sont pas détectés sur des milieux bactériologiques ordinaires; ils nécessitent des techniques spéciales pour la culture au laboratoire.

Section II. Virus

Chapitre 30 - Biologie des virus

1. Ils ne conservent pas leur intégrité physique pendant la réplication, mais leur acide nucléique est séparé de la capside.

2. Les protéines de l'acide nucléique et de la capside des virus à symétrie icosaédrique sont reliées faiblement les unes aux autres alors que celles des virus à symétrie hélicoïdale sont fortement reliées et doivent s'ajuster exactement pour que l'assemblage soit correct.
3. Voir Figure 30.2.
4. L'acide nucléique des cellules hôtes ne possède pas d'enzymes pouvant répliquer les brins d'ARN négatif.
5. Il est soumis à un épissage, contient une coiffe à l'extrémité 5' terminale (5' méthylguanosine), et une séquence poly -A à l'extrémité 3' (séquence polyadénylée).
6. Les poxvirus se répliquent à l'intérieur du cytoplasme, là où les enzymes responsables de la synthèse d'ADN sont absents.
7. Le cadre de lecture de la même région de l'acide nucléique, donnant différentes séquences de codage et codant pour des gènes qui se chevauchent.
8. Les infections lytiques conduisent à la mort de la cellule. Les infections latentes sont celles où le virus se réplique en même temps que la cellule hôte. Les infections persistentes surviennent lorsque le virus se réplique plus vite que la cellule hôte mais ne cause pas de manifestations cliniques importantes.
9. Les virus diffusent le long des nerfs (voie nerveuse), par le sang (voie hématogène) et par voie olfactive (à travers la plaque criblée de l'éthmoïde).
10. Dans le sang, les virus diffusent librement, soit à l'intérieur des monocytes et des lymphocytes, soit à l'intérieur des hématies.
11. Les anticorps forment des complexes immuns et induisent la synthèse d'anticorps dirigés contre certains des propres composants de l'hôte (mimétisme moléculaire).
12. Les vaccins vivants atténués peuvent induire à la fois une immunité locale et une immunité systémique. Le virus peut persister dans l'organisme et ainsi provoquer une stimulation antigénique prolongée. Le virus peut diffuser dans la population, entraînant ainsi une "vaccination" des sujets non vaccinés.
13. Les cellules NK apparaissent avant les cellules CTL et ne sont pas spécifiques du virus.
14. Les interférons ne sont pas fabriqués par les cellules productrices d'anticorps, mais par les fibroblastes, les lymphocytes, et les macrophages. Ils ne sont pas spécifiques mais peuvent agir sur un grand nombre d'infections virales. Ils inhibent la réplication virale en favorisant la dégradation de l'ARNm et la synthèse des protéines virales.
15. Les virus sont détectés par culture sur cellules ou sur l'animal, par immunofluorescence, mise en évidence des particules virales ou d'inclusions, détection de séquences d'acides nucléiques spécifiques de virus, détection d'anticorps spécifiques.

Chapitre 31 - Picornavirus: Poliovirus, entérovirus, et rhinovirus

1. La poliomyélite fut une maladie presque endémique chez le jeune enfant qui présentait des manifestations neurologiques moins sévères et moins fréquentes que l'adolescent. Avec les progrès sanitaires, les contacts précoces furent moins fréquents, et la maladie provoqua plus souvent des paralysies.
2. Voir Tableau 31.1 - Tous ces virus peuvent causer des infections asymptomatiques et des méningites.
3. Le virus de la poliomyélite est un virus de polarité positive (ARN+) et il se comporte comme un ARNm. La première étape dans le cycle de réplication est la décapsidation. La réplication et l'assemblage ont lieu dans le cytoplasme. Une protéine virale appelée VPg est attachée à l'extrémité 5'. Un polypeptide unique est synthétisé dans le cytoplasme à l'aide du materiel de synthèse protéique de l'hôte. Par clivages successifs, vont se constituer des protéines structurales et des protéines non structurales. Les protéines non

composant majeur de la protection. Les patients agammaglobulinémiques tolèrent bien l'infection par la virus de la rougeole, mais ceux qui ont des déficits congénitaux ou acquis de l'immunité cellulaire font des infections graves ou mortelles. La rougeole elle-même entraîne une baisse de l'immunité cellulaire et les patients atteints de rougeole présentent un risque accru de faire une réactivation d'un herpès ou d'une tuberculose. Ils perdent de façon transitoire l'hypersensibilité à la tuberculine et à d'autres antigènes.

4. Les recommandations habituelles sont de donner le virus vivant atténué à l'âge de 15 mois car presque tous les anticorps maternels de la rougeole ont disparu à cet âge. Mais, il existe une période où l'enfant présente un risque de faire une rougeole entre le moment où il perd ses anticorps protecteurs d'origine maternelle et le moment où il est vacciné contre la rougeole.
5. Par la vaccination de tous les enfants à partir de 15 mois, avec le vaccin atténué et par la surveillance des nouveaux cas qui nécessiteraient une vaccination intensive dans une région donnée. Pour que la vaccination soit efficace, il faudrait prendre en compte le problème de l'immunodéficience importante chez les enfants dans certains pays en voie de développement, notamment en améliorant la nutrition.

Chapitre 34 - La rage

1. Dans les pays développés, la rage canine a été contrôlée grâce à des vaccins et les cas de rage humaine sont devenus très rares. La surveillance dans ces pays est toujours importante car le virus de la rage est encore présent chez les animaux sauvages. Dans de nombreux pays en voie de développement, la rage canine persiste et des milliers de personnes sont vaccinées vis-à-vis d'une exposition à d'éventuels animaux porteurs du virus.
2. Y a-t-il vraiment eu morsure ou lésion de la peau? La rage a-t-elle été signalée dans la région où a eu lieu la morsure? L'animal mordeur avait-il la rage - peut-il être soumis à des examens de laboratoire ou s'est-il échappé? L'animal mordeur appartient-il à une espèce connue pour transporter le virus? Peut-il être mis en observation?
3. Ce sont des virus à ARN appartenant à la famille des Rhabdoviridae, connus pour infecter de nombreux mammifères, dont les humains. Les virions ont la forme d'une balle, ils contiennent une enveloppe externe de glycoprotéines, à la surface d'une matrice protéique périphérique, ils ont un noyau ribonucléoprotéique hélicoïdal et un ARN simple brin non segmenté. Le génome a une polarité négative; le virion contient donc une ARN transcriptase ARN-dépendante. Le cycle de réplication du virus a lieu entièrement dans le cytoplasme des cellules infectées et donne de nombreuses particules virales. De grandes quantités de nucléocapside s'accumulent dans le cytoplasme, formant les corps de Negri.
4. Le traitement humain comporte 3 étapes: traitement local de la blessure, administration passive d'anticorps (sérum ou immunoglobulines), et vaccination.

Chapitre 35 - La grippe et son virus

1. Voir Figure 35.1. Les étapes de la réplication, après attachement et pénétration: Décapsidation. La réplicase virale fabrique des ARNm à partir des brins (-). «Emprunt» de la coiffe en 5' et de l'extrémité poly A en 3'. ARNm - cytoplasme pour la synthèse des protéines virales. Synthèse dans le noyau de brins (+) à partir des brins (-). Assemblage des brins d'ARN viraux; la membrane au niveau des sites d'insertion des protéines d'enveloppe; bourgeonnement des cellules infectées. Le génome segmenté constitue une particularité.
2. Les variations antigéniques (cassures et dérives) dans le réservoir animal sont responsables d'épidémies. Les pandémies sont provoquées par les «cassures» antigéniques.

noyau vers le cytoplasme. Ensuite, une protéine codée par le virus semble inhiber l'utilisation des ARNm de l'hôte existant dans le cytoplasme.

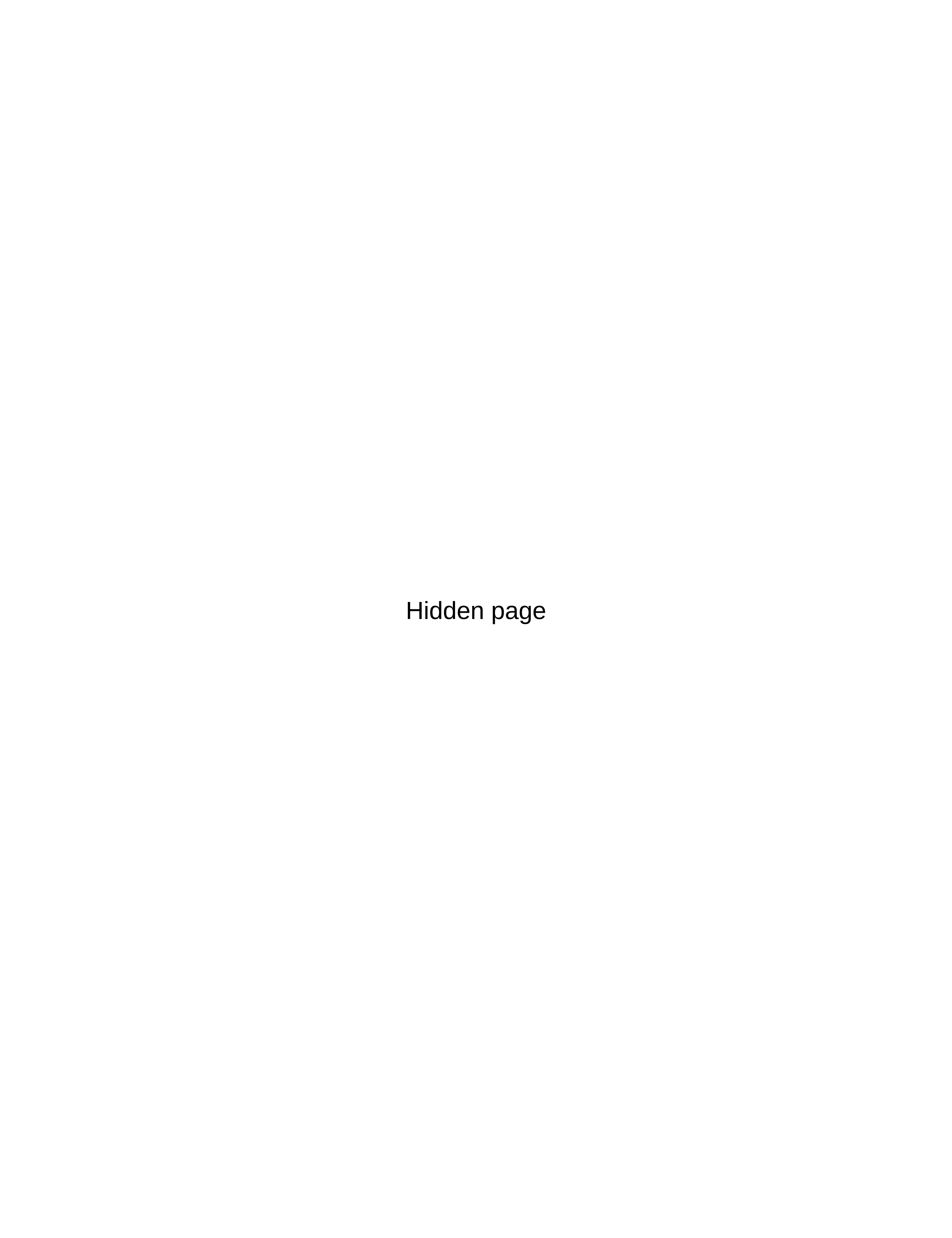
5. Les adénovirus empêchent l'inhibition de la synthèse protéique par l'intermédiaire de 2 petites molécules d'ARN (les ARN VA) codées par les gènes viraux. L'une des protéines de l'hôte (DAI) qui joue un rôle essentiel dans l'inhibition de la synthèse protéique par l'interféron, est convertie dans sa forme active par l'ARN double brin (ARNdb). Les molécules d'ARN db sont produites au cours de l'infection par les adénovirus. Les ARN VA prennent partiellement une structure en double-brin et s'associent à la protéine DAI, empêchant son activation par d'authentiques ARN db.
6. Des infections respiratoires, des pharyngites associées à une conjonctivite (pharyngo-conjonctivites), des maladies respiratoires aiguës, des infections gastro-intestinales, des conjonctivites, des kératoconjonctivites épidémiques peuvent être provoquées par des adénovirus.

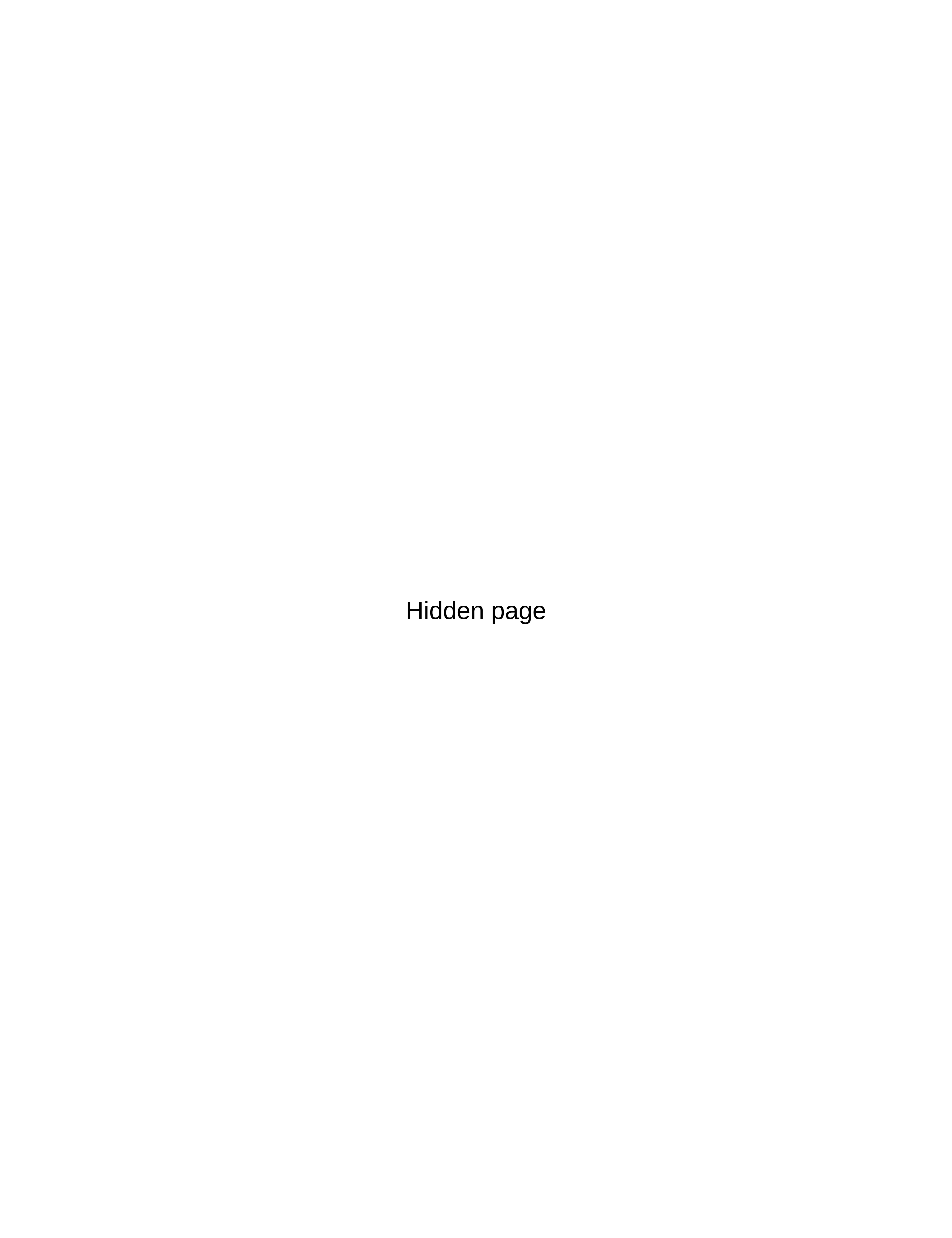
Chapitre 39 - Verrues

1. Virus à ADN non enveloppés; circulaires, à génome double-brin; transmission par inoculation directe; réplication dans la peau et les muqueuses; portage latent prolongé dans les cellules épithéliales; transformation et formation de cancers.
2. Dans les verrues, les virus effectuent leur cycle de croissance complet. Les particules virales sont "à l'abri" sous la surface de la lésion. Dans les cancers associés, la réplication est restreinte. Seuls deux gènes sont exprimés, ce qui entraîne une transformation cellulaire.
3. Les verrues sont douloureuses, inesthétiques, chroniques, contagieuses, peuvent entraîner des dommages au niveau du larynx et des voies respiratoires, et peuvent progressivement donner des cancers de la peau ou des cancers génito-urinaires.
4. Il n'existe pas de médicaments anti-viraux pouvant agir spécifiquement sur la réplication virale dans le cas des verrues, en grande partie parce que ces virus sont complètement dépendant de la machinerie de la cellule hôte. Le virus persiste sous-forme latente pendant des années et peut se manifester à nouveau après traitement.
5. Seul un petit pourcentage de personnes infectées ont des symptômes reconnaissables; ils peuvent diffuser l'infection sans le savoir. Les protéines majeures de ces virus n'ont pas encore été clonées ou testées pour être des candidats à un vaccin.

Chapitre 40 - Herpes simplex et apparentés

1. Les herpèsvirus incluent des virus neurotropes: HSV1, HSV2, VZV; et des virus lymphotropes: EBV, HHV6, HHV7, (CMV).
2. Liaison et décapsidation, expression du gène en étapes successives: immédiate, précoce, tardive; réplication de l'ADN; assemblage dans le noyau; maturation et diffusion par bourgeonnement à travers les membranes nucléaire et cytoplasmique; destruction de la cellule; la latence dans les cellules de l'hôte survient avec l'expression de 1 (HSV1 ou 2) à 10 (EBV) des nombreux gènes viraux.
3. Les anticorps sont efficaces pour empêcher l'infection primaire, mais c'est l'immunité cellulaire qui est importante. Un déficit de l'immunité cellulaire entraîne la survenue d'infections primaires ou récurrentes graves ou fréquentes.
4. Commencer le traitement suffisamment tôt pour arrêter complètement l'infection est impossible. Les médicaments n'ont pas d'effet sur la phase latente des virus. Le virus peut se réactiver plus tard, quelque soit la nature ou la durée du traitement.
5. Définir les groupes à risques. Identifier les comportements à risques qui peuvent conduire à la diffusion de l'infection et donner des conseils en


Hidden page


Hidden page

Vius	Groupe ou famille	Acide nucléique, site de réplication, virus enveloppé ou non	Autres caractéristiques importantes	Pathogénie (maladie(s) et tissus impliqués)	Chapitres correspondants
VIH	Rétrovirus	ARN (brin+), 2 copies identiques, noyau, enveloppé	Doit s'intégrer dans le génome de l'hôte par l'intermédiaire d'une transcriptase réverse pour sa réplication, antigénique	SIDA	37
Adénovirus	Adénovirus	ADN, double brin (avec des extrémités complémentaires), noyau	Nombreux types antigéniques, oncogène; l'expression du gène durant la réplication est régulée temporairement	Gastroentérite, maladie respiratoire aiguë, conjonctivite	38
Papillomavirus	Papovavirus	ADN, double brin, circulaire, noyau	Nombreux types antigéniques, certains plus oncogènes que d'autres; certains sont transmis sexuellement	Verrues, carcinome cervicale	39
Herpès simplex	Herpèsvirus	ADN double brin, noyau, enveloppé	Infections persistentes; capable de latence; rarement extracellulaire	Boutons de fièvre (génitaux et non génitaux), infection oculaire, infection du SNC	40
Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), Virus de la varicelle et du zona	Herpèsvirus	ADN double brin, noyau, enveloppé	Même cycle de réplication que pour l'herpès simplex; capable de transformer les cellules (surtout l'EBV)	Mononucléose infectieuse, infection à CMV et varicelle-zona	40
Hépatite A	Picornavirus	ARN (brin +), cytoplasme, enveloppé	Habituellement transmis par la nourriture et par l'eau	Hépatite	31,41
Hépatite B	Hépadnavirus	ADN, double brin avec des portions simple brin, noyau, enveloppé	Réplication par l'intermédiaire d'un ARN; transmission sexuelle, congénitale et parentérale	Hépatite	31
Variole	Poxvirus	ADN double brin, noyau, enveloppé	La maladie a été éradiquée grâce à la vaccination. Ces virus peuvent être utiles pour fabriquer des vaccins recombinants	Variole	42

Revue des principaux champignons pathogènes voir tableaux 46.2, p. 572; 47.1, p. 577; 48.1, p. 580.

Revue des principaux parasites pathogènes voir tableaux 50.1, p. 598; 41.1, p. 617; 52.2, p. 624; 53.1, p.636.

Crédits des figures et tableaux

Figures

Figure 3.1. From Kobayashi CS, et al. In: Szaniszlo PJ, ed. Fungal dysmorphism. New York, Plenum Publications, 1985. *E. coli* lysate courtesy of O.L. Miller, Jr. and B. Hamkalo.
Figure 3.2. Modified from DiRienzo JM, et al. The outer membrane proteins of Gram negative bacteria: Biosynthesis, assembly, and function. Ann Rev Biochem 1978;47: 481.
Figure 3.9. From Blumberg P, Strominger JL. Interaction of penicillin with the bacterial cell wall: penicillin-binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. Bacterial Rev 1974:38:291-335.
Figure 3.10. From Spratt B. Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *Escherichia coli* K12. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72:2999.
Figure 3.11. From Kaback HR. Ion gradient coupled transport. From Andreoli TE, Hoffman JS, Sanastil DD, et al. Physiology of membrane disorders. New York: Plenum Publications, 1986:387-407.
Figure 3.14. Electron micrograph courtesy of Drs. C.C. Brinton and J. Carnham.
Figure 3.16. Adapted from Boyd RF, Hoerl BG. Basic medical microbiology. Boston: Little, Brown, 1986.
Figure 4.12. From Wilson G, Dick HM. In: Topley and Wilson's Principles of bacteriology, virology, and immunity, 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
Figure 4.14. From Neihardt FC, et al. Physiology of the bacterial cell. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 1990.
Figure 4.15. From Neihardt, et al. Physiology of the bacterial cell. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 1990.
Figure 5.1. Adapted from Strehler BL. Implications of aging research for society. Fed Proc 1975;34:6.
Figure 5.2. Adapted from Gale EF, et al. The molecular basis of antibiotic action, ed. 2. New York: J. Wiley & Sons, 1981.
Figure 5.6. From Kwan CN, et al. Potentiation of the antifungal effects of antibiotics by amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 1972;2:61.
Figure 5.7. From Medoff G, et al. Potentiation of rifampicin and 5-fluorocytosine and antifungal antibiotics by amphotericin B. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:196.
Figure 6.4. From Knobel HR, Villinger W, Isliker H. Chemical analysis and electron microscopy studies of human Clq prepared by different methods. Eur J Immunol 1975;5:78-82.
Figure 6.5. From Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Mechanism of complement cytolysis and the concept of channel-forming proteins. Phil Trans Roy Soc London B 1984,306: 311.
Figure 6.6. From MacRae EK, Pzyzwansky KB, Cooney MH, Spitznagel IK. Scanning electron microscopic observations of early stages of phagocytosis of *E. coli* by human neutrophils. Cell Tiss Res 1980;209: 65-70.
Figure 7.6. Courtesy of K. Ziegler, R. Cotran, and E. Unanue.
Figure 13.1. Courtesy of Dr. Stuart S. Sagel.
Figure 13.2. From Schering Slide Library, Schering Corp., Kenilworth, NJ, copyright owner. All rights reserved.
Figure 13.3. From Wood WB, Jr. Studies on the cellular immunology of acute bacterial infections. Harvey Lectures 1951-1952; 47:72-98.
Figure 14.1. From Schering Slide Library, Schering Corp., Kenilworth, NJ, copyright owner. All rights reserved.
Figure 14.4. From McCee Z, et al. Pathogenic mechanisms of *Neisseria gonorrheae:* observation on damage to human fallopian tubes in organ culture by gonococci of colony type 1 or type 4. J Infect Dis 1981: 143:413-422.
Figure 15.1. From Schering Slide Library, Schering Corp., Kenilworth, NJ, copyright owner. All rights reserved.
Figure 15.3. From Fothergill LD, Wright n. Influenzal meningitis: the relation of age, incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. J Immunol 1933;24:273-284.
Figure 16.1. Courtesy of Coy Laboratories, Ann Arbor, MI.
Figure 18.2. From Taussig MJ. Processes in pathology and microbiology, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1984.
Figure 20.2. From Muse KE, et al. Scanning electron microscopic study of hamster tracheal organ cultures infected with *Bordetella pertussis. J* Infect Dis 1977; 136:771-777.
Figure 20.4. Courtesy of Dr. W.E. Goldman.
Figure 21.1. From Schering Slide Library, Schering Corp., Kenilworth, NJ, copyright owner. All rights reserved.
Figure 22.3. From Elliot JA, Winn WC, Jr. Treatment of alveolar macrophages with cytochalasin D inhibits uptake and subsequent growth of *Legionella pneumophila*. Infect Immunol 1986;51:33.
Figure 23.2. 1989 Tuberculosis Statistics in the United States, Centers for Disease Control, Atlanta, GA.
Figure 23.3. 1989 Tuberculosis Statistics in the United States, Centers for Disease Control, Atlanta, GA.
Figure 23.4. Adapted from Myers JA. The natural history of tuberculosis in the human body. JAMA 1965;194:1086.
Figure 24.2. Courtesy of Dr. E. M. Walker, Department of Microbiology and Immunology, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA.
Figure 24.3. From Taussig MJ. Processes in pathology and microbiology, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1984.
Figure 26.1. Courtesy of Drs. L. Hodinka and P.R. Wyrick.
Figure 26.2. Courtesy of Drs. R.L. Hodinka and P.R. Wyrick.
Figure 27.1. Courtesy of Dr. D.J. Silverman, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD.
Figure 27.2. Data from the Centers for Disease Control. Rocky Mountain spotted fever—UnitedStates,1985. MMWR 1986; 35:247-249.
Figure 27.4. Courtesy of Dr. Gustav Dammin, Harvard Medical School, Cambridge, MA.
Figure 28.1. Courtesy of Dr. Gary Shackleford.
Figure 28.2. Courtesy of W.A. Clyde, Jr.
Figure 28.3. From Hu PC, et al. Surface parasitism by *Mycoplasma pneumoniae* of respiratory epithelium. J Exp Med 1977; 145:1328.

Saunders, 1991.
Table 13.1. Adapted from Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, et al. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. J Infect Dis 1975;13:55-61.
Table 30.1. Murphy FA. In: Fields BN, Knipe DM, eds. Fundamental virology. New York: Raven Press, 1991; Tyler KL, Fields BN. In: Lannette EH, et al., eds. Laboratory diagnosis of infectious diseases, vol. 2. New York: Springer-Verlag, 1988.
Table 35.1. Adapted from unpublished material of B. Murphy.
Table 35.4. Adapted from unpublished material of B. Murphy.
Table 37.2. Adapted from Curran JW, Jaffe HW, Hardy AM, et al. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. Science 1988;239:610.
Table 37.3. From Lifson AR. Curran TW. Epidemiology of AIDS: current trends and prevention. In: Gottlieb MS, et al., eds. Current Topics in AIDS. New York: John Wiley & Sons, 1987.
Table 56.4. Data from Hall CB, Douglas RW. J Pediatr 1981;99:100.
Table 57.1. From Keusch GT, Gorbach SL. Ecology of the gastrointestinal tract. In: Berkse, et al., eds. Gastroenterology, ed. 4. Philadelphia: WB Saunders, 1985.
Table 57.3. Adapted from Gorbach SL. Infectious diarrhea. In: Sleisenger WH, Fordtran SS, eds. Gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, and management. Philadelphia: WB Saunders, 1983:956.
Table 66.1. Adapted from Johnston RB. Recurrent bacterial infections in children. N Engl J Med 1984;310:1237-1243. Reprinted by permission of the *New England Journal of Medicine*.
Table 67.1. Revision of the CDC surveillance definition for the acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987;Suppl 1S.

Index

MICROBIOLOGIE ET PATHOLOGIE INFECTIEUSE

• SCHAECHTER •
• MEDOFF •
• EISENSTEIN •

Cet ouvrage très original par son approche des **maladies infectieuses** et de leurs agents, est tout à fait unique en son genre pour le public francophone.

Il réunit en un seul volume :

- Les données de **bactériologie, virologie, mycologie** et **parasitologie** médicale, «générales» dans leurs aspects génétiques, taxonomiques, et d'interactions avec les défenses spécifiques et non spécifiques de l'hôte ainsi que des généralités sur les agents antimicrobiens.
- Toute la «**systématique**» des micro-organismes selon un plan didactique, débutant pour chaque genre par un cas clinique, suivi d'un exposé de la physiopathologie détaillant l'aspect moléculaire, et d'une partie diagnostique et thérapeutique.
- Des **tableaux de synthèse** nombreux et complets, assortis d'une iconographie précise, qui facilitent la lecture et la compréhension.
- Une liste de **questions** d'auto-évaluation et une bibliographie de référence pour chaque chapitre.
- Une dernière partie, présentant la **physiopathologie** des grands diagnostics cliniques en infectiologie, sans oublier les **aspects diagnostiques** et **thérapeutiques**.

Il s'adresse ainsi à tous ceux qui recherchent une approche moderne de la microbiologie : enseignants, microbiologistes, infectiologues, étudiants et cliniciens de toutes spécialités, dans les aspects infectieux de leur discipline.